

Aus der Chirurgischen Klinik der  
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz  
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Franke

---

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DES  
SERUMEIWEISSES UND DES BILIRUBINSPIEGELS  
NACH ABLEITUNG DER DUCTUS-THORACICUS-LYMPHE  
IN DEN OESOPHAGUS  
BEIM VERSCHLUSSIKTERUS DES HUNDES

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1969

vorgelegt von

Hans-Georg Breyer

aus Insterburg/Ostpreussen



Aus der Chirurgischen Klinik der  
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz  
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Franke

---

Untersuchungen über das Verhalten des  
Serumeiweißes und des Bilirubinspiegels  
nach Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe  
in den Oesophagus  
beim Verschlußikterus des Hundes

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an der  
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
H a n s - G e o r g B r e y e r  
aus Insterburg/Ostpreußen

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Haße

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Dulce



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. August 1969

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                  |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. Einleitung                                                                                    | S. 1  |
| Gallengangsatresie - Operabilität und Therapie                                                   |       |
| Physiologische Grundlagen der Vena-jugularis-Oesophagus-Anastomose                               |       |
| Klinische Anwendung der Anastomose bei der Gallengangsatresie                                    |       |
| B. Material und Methodik                                                                         |       |
| I. Versuchsanordnung                                                                             |       |
| 1. Ligatur des Ductus choledochus                                                                | S. 8  |
| 2. Vena-jugularis-Oesophagus-Anastomose                                                          | S. 8  |
| II. Chemische Untersuchungsmethoden                                                              | S. 11 |
| 1. Bestimmung des Bilirubins im Serum                                                            |       |
| 2. Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes                                                           |       |
| 3. Serumelektrophorese                                                                           |       |
| C. Ergebnisse                                                                                    |       |
| I. Operative Ergebnisse                                                                          |       |
| 1. Ligatur des Ductus choledochus                                                                | S. 13 |
| 2. Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymph<br>in den Oesophagus                                    | S. 14 |
| a) Überlebenszeit und Todesursachen                                                              |       |
| b) Funktion der Anastomose                                                                       |       |
| II. Ergebnisse der chemischen Untersuchungen                                                     |       |
| 1. Normalwerte                                                                                   | S. 18 |
| 2. Veränderungen des Serumeiweißes und des<br>Bilirubinspiegels nach der Choledochus-<br>ligatur |       |
| a) Gesamteiweiß im Serum                                                                         | S. 19 |
| b) Elektrophorese                                                                                | S. 21 |
| c) Bilirubin                                                                                     | S. 23 |

|                                                                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3. Veränderungen des Serumeiweißes und des Bilirubinspiegels nach Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus   |       |
| a) Eiweiß im Serum                                                                                                           | S. 25 |
| b) Bilirubin                                                                                                                 | S. 38 |
| <br>D. Auswertung und Diskussion                                                                                             |       |
| I. Anmerkungen zu den Untersuchungsmethoden                                                                                  |       |
| 1. Bilirubinbestimmung                                                                                                       | S. 40 |
| 2. Gesamteiweiß und Elektrophorese                                                                                           | S. 41 |
| II. Auswertung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse nach der Choledochusligatur                                        |       |
| 1. Bilirubin                                                                                                                 | S. 43 |
| 2. Gesamteiweiß und Elektrophorese                                                                                           | S. 45 |
| III. Auswertung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse nach der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus |       |
| 1. Gesamteiweiß und Elektrophorese                                                                                           | S. 49 |
| a) Gesamteiweiß                                                                                                              | S. 53 |
| b) Albumin                                                                                                                   | S. 56 |
| c) Globuline                                                                                                                 | S. 58 |
| 2. Der Bilirubinspiegel als Kriterium für die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit der Anastomose                            | S. 62 |
| IV. Ergebnisse der Anwendung des lympho-digestiven Shunts bei Kindern mit einer Gallengangs-atresie                          | S. 66 |
| <br>E. Schlußbetrachtung                                                                                                     | S. 72 |
| <br>F. Zusammenfassung                                                                                                       | S. 73 |
| <br>G. Literaturverzeichnis                                                                                                  | S. 76 |

## A. E I N L E I T U N G

Im Zuge der Bemühungen um eine Therapie der inoperablen Gallengangsatresien wurde in letzter Zeit die Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Verdauungstrakt als Behandlungsversuch vorgeschlagen (2, 77, 94, 103, 132, 146).

Durch die vorliegende Arbeit sollen die Auswirkungen dieses Operationsverfahrens auf den Eiweiß- und Bilirubinspiegel im Serum beim Hunde mit einem experimentell erzeugten Verschlusikterus geprüft werden.

Unter den Ursachen des Verschlusikterus beim Neugeborenen steht die Gallengangsatresie an erster Stelle. Man kann damit rechnen, daß etwa 63,5Prozent der Neugeborenen mit einem obstruktiven Ikterus an einem angeborenen Verschuß der Gallengänge leiden (zusammengestellt nach 61, 110, 117). Im ganzen gesehen ist die Gallengangsatresie jedoch ein recht seltenes Leiden. Sie tritt etwa einmal unter 20.000 bis 30.000 Geburten auf (15, 87, 105).

Die klinische Abgrenzung der Gallengangsatresie gegenüber den anderen Ikterusformen beim Neugeborenen ist nicht immer leicht (74) und die Diagnose läßt sich oft nur mit Hilfe einer Probelaparotomie stellen (88, 133). Wegen der Fülle der möglichen Gallenwegsmißbildungen - LADD (76) schreibt, daß niemals zwei Fälle sich gleichen - ist es für den Chirurgen präoperativ schwierig zu entscheiden, ob er eine Form der Atresie vor sich hat, die durch operative Behandlung geheilt werden kann, oder nicht.

Um dem Kliniker die Übersicht zu erleichtern, hat HASSE (56) nach chirurgischen Gesichtspunkten eine Einteilung der Gallengangsatresien in zehn Typen vorgenommen (Abb. 1, S. 2).

Für die zur Zeit noch inoperablen Formen VII und VIII hat HASSE (55) eine partielle Resektion des Lobus quadratus vorgeschlagen, um die blind endenden Ductus hepatici mit dem Verdauungstrakt anastomosieren zu können.

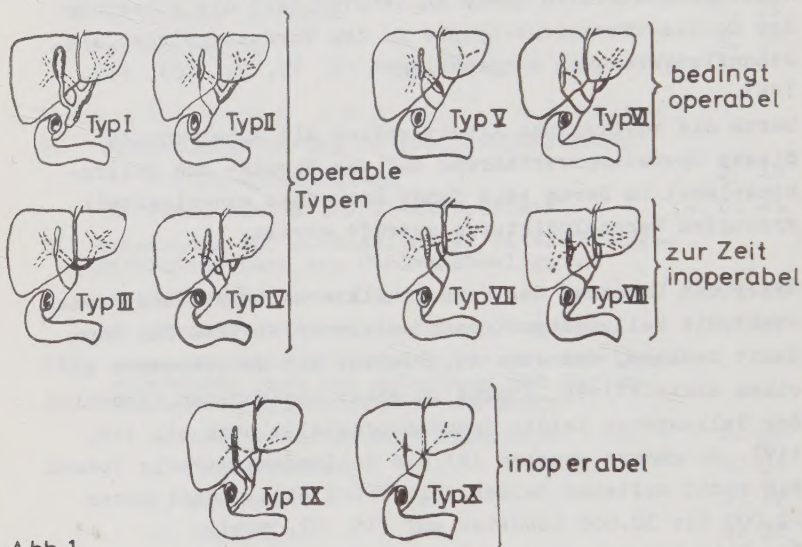


Abb. 1

Abbildung 1. Typen der Gallengangsatresie (nach HASSE)

Leider sind die operablen Formen selten: Sie werden allgemein mit 15 bis 20 Prozent der Gallengangsatresien angegeben. Während CAMERON und BUNTON (15) in der Literatur Zahlen zwischen 9 und 50 Prozent fanden und einen Mittelwert von 34 Prozent errechneten, teilen die meisten anderen Autoren eine Operabilitätsquote von etwa 20 Prozent mit: KROVETZ (73): 20,2 %; MOORE (97): 23 %; SANTULLI et al. (117): 23 %; SZENTPÉTERY (134): 18,7 %; HASSE (56): 18,6 %; IZANT et al. (62): 12 %.

Die Zahl der wirklich geheilten Fälle ist weitaus geringer: Sie wird mit 6 bis 10 Prozent aller Gallengangsatresien angegeben (KROVETZ (73): 8 %; SANTULLI et al.

(117): 8,6 %; SZENTPÉTERY (134): 12 %; IZANT et al. (62): 6 %.).

Die Prognose für die inkurablen Kinder ist schlecht. Ohne Operation sterben etwa 50 Prozent der Säuglinge mit einer Gallengangsatresie vor Abschluß des ersten Lebensjahres (45, 75) und nur ein geringer Teil vollendet das zweite Lebensjahr. Nach den Mitteilungen von KIESEWETTER et al. (66), KROVETZ (72), SANTULLI et al. (117) und VEGHÉLY (139) ist die Überlebenszeit der Kinder mit einer intrahepatischen Atresie etwas länger als die derjenigen mit einer extrahepatischen Atresie. Das ist auf eine geringere Proliferationstendenz der intrahepatischen Gallengänge zurückzuführen (54). Es sind vereinzelt Angaben über Überlebenszeiten unbehandelter Fälle von zehn Jahren und mehr gemacht worden (72, 95). Von FARRIAUX et al. (40) wird jedoch angezweifelt, daß in diesen Fällen eine vollständige Atresie vorgelegen hat.

Da die Inoperabilität der Gallengangsatresie so hoch ist, wurden immer wieder operative Verfahren erprobt, die es ermöglichen sollten, die intrahepatische Cholestase durch hepato-digestive Anastomosen zu beheben (Hepato-Cholangio-Cholezystostomie nach DERRA (26), intrahepatische Cholangiojejunostomie nach LONGMIRE und SANDFORD (86), Cholangiogastrostomie nach DOGLIOTTI (27), Hepatogastrostomie nach KEHR-GOHRBANDT (50) und "Leberdrainage" mit Silberkanülen nach STERLING (130)). Diese Operationsmethoden erwiesen sich jedoch als unzureichend (53, 55, 110), so daß man nach neuen Wegen suchte.

Einen solchen neuen Weg schlugen McKNEALLY et al. (94) und WILLIAMS und DOOLING (146) vor: die Ableitung der Lymphe des Ductus thoracicus in den Oesophagus. Sie

gingen dabei von Beobachtungen über die Bedeutung des Lymphgefäßsystems beim Gallengangsverschluß und bei der Entstehung des Aszites aus:

1795 hatte SAUNDERS (118) als erster beim Hund experimentell den Ductus hepaticus blockiert und nach zwei Stunden gesehen, daß die Lymphgefäße mit gallegefärbter Flüssigkeit angefüllt waren und daß das Blutserum aus der Vena hepatica stärker gallig verfärbt war als das aus der Vena jugularis. BLOOM's Untersuchungen (12) bestätigten, daß der Lymphabfluß von der Leber eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des Ikterus spielt: Er legte bei Hunden eine Ductus-thoracicus-Fistel an, führte eine Cholezystektomie aus, ligierte den Ductus choledochus und durchtrennte ihn. Zwei bis vier Stunden nach der Choledochusligatur erhielt er in der Lymphe einen positiven van den Bergh-Test, während im Blutserum der Test noch negativ war. Er schloß daraus, daß während der ersten Stunden nach einem Choledochusverschluß die Gallenpigmente durch den Lymphstrom von der Leber abtransportiert werden.

Das wurde von MAYO und GREENE (92) in ihren Untersuchungen bestätigt. Sie wiesen aber darauf hin, daß das Abfließen der Ductus-thoracicus-Lymphe nach außen das Auftreten des Ikterus nur zu verzögern, nicht aber zu verhindern vermag.

SCHAFIROFF et al. (119) machten den Druckanstieg im Leber-Gallengangsystem als auslösenden Faktor für den Ikterus verantwortlich. Auch sie konnten bestätigen, daß das Bilirubin nach Verschluß bzw. Druckanstieg im Ductus choledochus auf über 250 mm H<sub>2</sub>O zuerst in der Lymphe und dann im Blut vermehrt auftritt.

In jüngerer Zeit wiederholten ALICAN und HARDY (3) die Experimente von MAYO und GREENE und führten sie über längere Zeiträume durch. Dabei machten sie auf die schon von GONZALEZ-ODDONE (51) festgestellte Tatsache auf-

merksam, daß der Bilirubinanstieg in der Lymphe zunächst den im Serum übertrifft, daß aber nach 24 bis 48 Stunden die Bilirubinwerte im Serum höher liegen als in der Lymphe. Dieselben Befunde wurden von DUMONT et al. (29) an Patienten, die an einem Verschlußikterus litten, erhoben.

Es ist durch zahlreiche Arbeiten belegt worden, daß die Leberlymphe zum größten Teil in den Ductus thoracicus abfließt. LEE (78) und JOHNSON und MANN (65) haben mit der Injektionsmethode die intrahepatischen Lymphgänge nachgewiesen und ihre anatomischen Beziehungen zum Blutgefäß- und Gallengangsystem aufgezeigt.

Der Anteil, den die Leberlymphe zur Ductus-thoracicus-Lymphe beiträgt, ist sehr unterschiedlich, je nachdem, ob sich die Versuchstiere bewegen oder sich in Ruhe befinden (152). Für den narkotisierten Hund werden Werte angegeben, wonach 25 bis 50 Prozent der gesamten Lymphmenge des Ductus thoracicus von der Leberlymphe gebildet werden (14, 101). Der Anteil der Leberlymphe steigt jedoch bei experimentell gesetzten Leberzirrhosen auf das Doppelte bis Dreifache an (14, 102, 115). Dieser Anstieg des Leberlymphflusses bei Leberzirrhosen wurde auch beim Menschen - gemessen an der Ductus-thoracicus-Lymphe - beobachtet (30, 31, 32, 35).

Da eine Drucksteigerung im Leberkapillarbett zu einer Steigerung des Leberlymphflusses führt (33, 98, 128), ist eine verstärkte Kapillarfiltration der Lebersinusoide für den Anstieg des Lymphflusses bei der Leberzirrhose verantwortlich zu machen (35).

Diese Beobachtungen über den erhöhten Lymphfluß und das Ansteigen des Bilirubinspiegels in der Lymphe beim Obstruktionsikterus veranlaßten McKNEALLY et al. (94) und WILLIAMS und DOOLING (146), die Lymphe abzuleiten, um eine Senkung des Bilirubinspiegels zu erreichen und die Entwicklung eines Aszites zu verhindern.

Es ist bekannt, daß die länger dauernde Drainage der Lymphe nach außen zu Eiweiß- und Fettverlusten, sowie zu Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt führt (1, 2, 14, 23, 25, 30, 43, 49, 70, 71, 93, 146). Eine Umleitung der Lymphe aus dem Ductus thoracicus in den Oesophagus soll dagegen dem Körper diese Verluste ersparen (70, 94).

Nach Experimenten an Hunden (94, 146) legten WILLIAMS und DOOLING (146) bei einem Kind mit einer Atresie der Gallengänge eine Ductus-thoracicus-Oesophagus-Anastomose an. Der Ikterus und der Aszites verminderten sich, doch das Kind starb nach drei Tagen an einer Aspirationspneumonie.

NIXON (103) operierte drei Kinder: Bei zwei von ihnen kam es innerhalb von ein bis zwei Tagen zur Blockierung des Lymphflusses. Bei dem dritten funktionierte die Ableitung mehrere Tage hindurch, doch wirkte sich hier der große Flüssigkeits- und Eiweißverlust negativ aus. SURUGA et al. (132) operierten zunächst vier Kinder mit einer Gallengangsatresie nach dem Verfahren von McKneally et al. . Keines der Kinder überlebte für längere Zeit (zwei Anastomoseninsuffizienzen, ein Pneumothorax, ein Narkosetod). Durch eine Modifizierung der Methode - Ableitung der Lymphe in die Mundhöhle unter Benutzung der Vena jugularis interna - konnten bessere Ergebnisse erzielt werden: Von zehn operierten Kindern überlebten fünf in einem Berichtszeitraum von ein bis zwei Monaten (in einem Fall bis zu sieben Monaten). Die anderen fünf Säuglinge verstarben an Leberkoma (2 Fälle), pulmonalen Komplikationen (2 Fälle) und in einem Fall an einer nicht mit der Operation zusammenhängenden Komplikation. In acht Fällen wurde ein postoperativer Bilirubinabfall beobachtet. Das Serumeiweiß war in keinem Fall stärker herabgesetzt. Trotzdem weisen aber SURUGA et al. eben-

falls auf das Problem des postoperativen Protein-, Fett- und Elektrolytstoffwechsels hin.

ABSOLON et al. (2), die bei einem Kind mit einer Gallengangsatresie eine Lymphdrainage über 52 Tage durchführten, die Lymphe sammelten und dem Körper auf oralem Wege wieder zuführten, fanden einen Abfall der Serumproteinspiegel und nach einem initialen Sinken des Bilirubinspiegels einen erneuten Anstieg auf präoperative Werte.

LANNON und OVENDALE (77) gelang es, bei einem Kind die Ductus-thoracicus-Oesophagus-Anastomose für sechs bis acht Wochen offenzuhalten und ein Sinken des Bilirubinspiegels zu erreichen. Aber nach dieser Zeit stiegen die Bilirubinwerte wieder an, und das Kind kam drei Monate nach der Anastomosenbildung mit Melaena und Haematemesis in die Klinik zurück.

HASSE et al. (57) leiteten bei zwei Kindern mit einer Gallengangsatresie die Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus ab. Bei einem Kind wurde eine Ductus-thoracicus-Oesophagus-Anastomose, bei dem anderen eine Anastomosierung der Vena jugularis interna mit dem Oesophagus durchgeführt (Abb. 2, S. 9). Die Anastomosen waren jedoch auch bei diesen Kindern nur wenige Tage suffizient.

Alle diese Berichte zeigen, daß die andauernde Ableitung von Lymphe in den Verdauungstrakt bei der Behandlung der Gallengangsatresie nicht nur ein operatives Problem darstellt, sondern auch Veränderungen im Stoffwechsel hervorruft, die beobachtet werden müssen.

## B. MATERIAL UND METHODIK

### I. Versuchsanordnung

1. Bei 19 Hunden im Alter von drei bis sechs Monaten wurde durch eine Unterbindung des Ductus choledochus eine Gallenabflußbehinderung erzeugt.

#### Operationsverfahren:

Die Tiere wurden zunächst durch die intravenöse Injektion von Pentothal (10 - 15 mg/kg KG) narkotisiert und dann über einen Trachealtubus mit einem Halothan-Lachgas-Sauerstoffgemisch beatmet.

Mittels eines sechs bis acht Zentimeter langen rechtsseitigen Rippenbogenrandschnittes oder eines medianen Oberbauchschnittes wurde das Abdomen eröffnet und die Leberpforte aufgesucht. Nach der Darstellung des Ductus choledochus bis zu seinem Eintritt in das Duodenum erfolgte duodenumnahe eine doppelte Unterbindung des Ganges, deren Festigkeit durch Druck auf die Gallenblase überprüft wurde. Bei sechs Hunden wurde der Ductus choledochus durchtrennt. Akzessorische Gallengänge wurden ebenfalls durchtrennt bzw. ligiert.

In gleicher Sitzung wurde aus dem rechten Leberlappen ein 0,5 Kubikzentimeter großes Leberstückchen für die histologische Untersuchung entnommen, die dabei entstandene Wundfläche mit dem Thermocauter sorgfältig verschorft und nachfolgend die Operationswunde dreischichtig verschlossen.

2. 13 bis 69 Tage nach der Choledochusligatur wurde bei insgesamt 15 Hunden die Ductus-thoracicus-Lymphe durch Anlage einer Vena-jugularis- Oesophagus-Anastomose (Abb. 2, S. 9) abgeleitet.

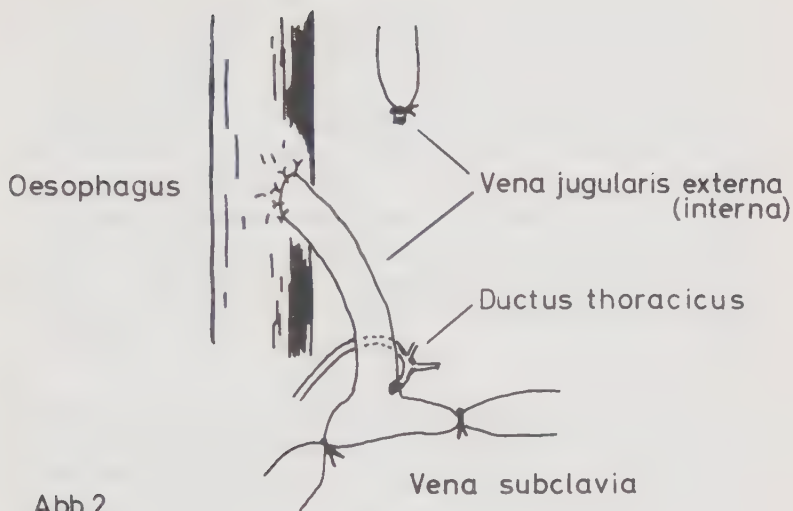


Abb.2

Operationsverfahren (Abb. 2):

Die Durchführung der Narkose geschah wie bei der ersten Operation. Ein etwa acht Zentimeter langer Schnitt an der linken Halsseite schuf einen Zugang zur Vena jugularis externa. Sie wurde bis zu ihrer Einmündung in die Vena anonyma freipräpariert. Anschließend erfolgte die Darstellung des Ductus thoracicus, der in den meisten Fällen in den Winkel Vena anonyma - Vena jugularis oder direkt in die Vena jugularis externa einmündete. In vielen Fällen war er in mehrere Äste aufgesplittert. Nachdem die Vena anonyma proximal und distal des Eintritts des Ductus thoracicus unterbunden worden war, wurden alle zuführenden Seitenäste der Vena jugularis externa ligiert. Die Vena jugularis selbst wurde dann möglichst weit cranialwärts ligiert und durchtrennt.

Nach dem Spülen des Venenstumpfes mit physiologischer Kochsalzlösung entleerte sich stets reichlich klare Lymphe.

Es erfolgte nun die Darstellung des Oesophagus, der zwischen zwei Haltefäden ovalär inzidiert wurde. Zwischen dem Lumen der Vena jugularis externa und dem Oesophagus wurde eine etwa 0,5 Zentimeter breite einschichtige End-zu-Seit-Anastomose hergestellt, die Naht überprüft und nach exakter Blutstillung die Operationswunde schichtweise verschlossen.

In gleicher Sitzung erfolgte durch einen kleinen medianen Oberbauchschnitt eine Probeexzision aus der Leber.

Blutentnahmen für die Untersuchung des Serums auf seinen Gesamteiweiß- und Bilirubingehalt und für die Eiweißelektrophoresen wurden jeweils vor der Choledochusligatur (Normalwert) und vor der zweiten Operation (Zustand bei Verschlusikterus) vorgenommen. Nach dem Anlegen der Anastomose erfolgte die Blutentnahme einen Monat lang wöchentlich, ein bis zwei weitere Monate vierzehntäglich und für die weitere Zeit einmal monatlich, wobei möglichst gleichmäßige Abstände gewahrt wurden.

## II. Chemische Untersuchungsmethoden

Die Seren wurden nach ihrer Gewinnung sofort verarbeitet. Konnte dies nicht geschehen, so wurden sie bei minus vier Grad in der Dunkelheit im Kühlschrank aufbewahrt, um Verschiebungen in den Eiweißfraktionen und Verminderungen des Bilirubingehaltes zu verhindern (22, 120).

### 1. Bestimmung des Bilirubins im Serum

Die Bestimmung des gesamten und des "direkten" Bilirubins erfolgte mit der Biochemica-Testkombination<sup>1)</sup>. Diesem Untersuchungsverfahren liegt die Methode von JENDRASSIK und GRÖF (64) zugrunde, die WITH (147) als die zur Zeit genaueste Bestimmungsmethode bezeichnet.

### 2. Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im Serum

Die Untersuchung auf den Eiweißgehalt des Serums wurde mit der quantitativen Bestimmung der Biuretreaktion nach WEICHSELBAUM (67, 83, 124, 143) durchgeführt.

### 3. Serumelektrophorese

Die Auftrennung der Serumproteine geschah mittels Zonenelektrophorese auf Zellulose-Azetat-Folie (ZAF) (108) unter Benutzung der Elektrophoresekammer nach KOHN (68,69).

Arbeitsweise:

Pufferlösung: 5,17 g Natriumdiäthylbarbiturat

0,92 g Diäthylbarbitursäure

3,42 g Natriumazetat

Aqua bidest. ad 1000 ml

Ionenstärke 0,05                      pH 8,6

Die 25 mm breiten und 120 mm langen Zellulose-Azetat-Folienstreifen (ZAF) wurden für 10 bis 15 min. in diese Pufferlösung eingelegt und anschließend zwischen Filterpapier leicht gepreßt, um die überschüssige Flüssigkeit zu entfernen. Mittels eines graduierten dünnen PVC-Schlauches erfolgte das Auftragen von 4 bis 6 Mikrolitern Serum 25 mm kathodenwärts von der Mitte des Streifens. Um ein Zusammenschließen der Fraktionen am Rande zu vermeiden (120), betrug die Länge der Startlinie

---

<sup>1)</sup>Boehringer-Mannheim G.m.b.H.

nicht mehr als 10 bis 15 mm.

Die so beschickten ZAF-Streifen wurden dann in die vorbereitete Kammer eingelegt. Der Brückenabstand betrug 85 mm. Über diesen Abstand hing der Streifen frei; er wurde nur durch zwei Streifenhalter am Brückensteg befestigt. Die Verbindung zur Pufferlösung wurde mit Filterpapierstreifen hergestellt.

Nach dem Pufferausgleich (10 bis 15 min.) bei geschlossener Kammer wurde am Gleichrichtergerät eine konstante Anfangsklemmenspannung von 0,8 Volt pro mm Streifenbreite gewählt. Dies entsprach einer Stromstärke von 0,06 bis 0,07 Milli-Ampère pro mm Streifenbreite. Gegen Ende der Elektrophorese war die Stromstärke dann auf 0,08 bis 0,09 mA angestiegen, während die Spannung konstant blieb.

Bei einer Laufzeit von 90 Minuten erfolgte die Auftrennung des Serums über 6 bis 7 Zentimeter. Diese Laufstrecke reichte aus, um die einzelnen Fraktionen für die Auswertung weit genug voneinander zu trennen.

Nach Beendigung der elektrophoretischen Wanderung wurden die Streifen aus der Kammer herausgenommen und für 10 Minuten in ein Färbabad eingelegt (0,1 prozentige Lösung von Neucoccin (Acilanscharlach) in 0,2 normaler Oxalsäure und Methanol im Verhältnis 1:1).

Die Entfärbung erfolgte in einer Lösung von 0,2 normaler Oxalsäure und Methanol im Verhältnis 1:1. Die Bäder wurden so lange gewechselt, bis der Streifenuntergrund vollständig entfärbt war und die Waschflüssigkeit nur noch geringe Mengen des Farbstoffes enthielt.

Abschließende Glättung für 10 Minuten (45 ml Aqua bidest., 45 ml Methanol und 10 ml Propylenglykol) und Lufttrocknung.

Aus den Streifen wurden die einzelnen Fraktionen und ein Leerwert herausgeschnitten. Das Herauslösen des Farbstoffes zwecks photometrischer Bestimmung der Farbstoffkonzentration erfolgte mit 2 normaler Ammoniaklösung und Methanol im Verhältnis 1:1 gemischt. Nach einer Elutionszeit von 15 Minuten wurde das Eluat in 1 cm-Küvetten gebracht und die Extinktionen der einzelnen Proben gegen den Leerwert bei einer Wellenlänge von 509 nm im Zeiss-Spektralphotometer gemessen.

Der molare Extinktionskoeffizient für Neucoccin beträgt bei 509 nm für Albumin 1,3, für die  $\alpha$ - und die  $\gamma$ -Globuline 1,0 und für die  $\beta$ -Globuline 0,9.

Nach rechnerischer Korrektur der einzelnen Extinktionswerte wurde die Summe der Extinktionen gebildet und daraus der prozentuale Anteil der einzelnen Fraktionen ermittelt. Die Berechnung in g/100 ml erfolgte durch Bezug der Relativprozente auf den durch die Biuretmethode gewonnenen Wert für das Gesamteiweiß im Serum.

## C. E R G E B N I S S E

### I. Operative Ergebnisse

#### 1. Ligatur des Ductus choledochus

Die Unterbindung der extrahepatischen Gallenwege wurde bei insgesamt 19 Hunden vorgenommen.

Eine vollständige Behinderung des Gallenabflusses in den Verdauungstrakt wurde bei 13 Hunden erreicht. Ein Ikterus, der an den Skleren, der Zunge usw. zu erkennen war, fand sich nur bei 11 Hunden. Bei den Tieren Nr. 308 und 310, die keinen äußerlich erkennbaren Ikterus auf-

wiesen, konnte der vollständige Verschluß jedoch durch die Autopsie gesichert werden.

Die 13 Hunde mit einem sicheren Verschluß wiesen Gewichtsabnahmen zwischen 0,3 und 2,0 kg auf. Ausnahmen bildeten die Hunde Nr. 307, der 0,5 kg an Gewicht zunahm, und Nr. 316. Dieser Hund wog 28 Tage nach der Operation 2,1 kg mehr als präoperativ und war nicht ikterisch. Es wurde relaparotomiert und noch ein akzessorischer Gallengang gefunden, der bei der ersten Operation übersehen worden war und nun ebenfalls doppelt unterbunden wurde. Vierzehn Tage nach diesem Eingriff waren auch bei diesem Tier ein Ikterus und eine Gewichtsabnahme von 0,2 kg zu verzeichnen.

Die vier Hunde Nr. 302, 303, 301, 306 waren sub- oder anikterisch und hatten Gewichtszunahmen bis zu 4,0 kg. Bei dem Hund Nr. 302 hatten sich die Ligaturen gelöst. Bei einem anderen Hund war der Ductus choledochus rekanalisiert (Nr. 303) und bei zwei weiteren (Nr. 301, 306) war wahrscheinlich ein akzessorischer Gang übersehen worden oder der unterbundene Ductus choledochus ebenfalls rekanalisiert.

Ein Hund (Nr. 309) starb an einer Infektion der Bauchwunde mit nachfolgendem Platzbauch; ein anderer (Nr. 314) zog sich vom Experiment unabhängige Verletzungen zu und mußte getötet werden.

## 2. Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus

Bei 15 der die erste Operation überlebenden 17 Hunde wurde eine Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus durch die Shuntoperation (Abb. 2, S. 9) vorgenommen.

a) Überlebenszeit und Todesursachen (Tabelle 1):

Ein Hund (Nr. 304 starb während der Anastomosen-Operation an einer Kreislaufinsuffizienz, ein anderer (Nr. 311) in der Nacht nach der Operation. Drei Hunde überlebten die Operation nur sieben (Nr. 300) bzw. neun Tage (Nr. 313, 315).

Wegen einer Nahtinsuffizienz im Bereich der Anastomose, die sich am 13. Tag nach der Operation eingestellt hatte, wurde ein Hund getötet (Nr. 316).

Tabelle 1: Überlebenszeit und Todesursachen nach  
Anastomosenoperation

| Nr. | Zeit n. Anastomose | Todesursache                |
|-----|--------------------|-----------------------------|
| 300 | 7 Tage             | unbekannt, Eiweißverlust?   |
| 302 | 224 Tage           | getötet, Versuch beendet    |
| 303 | 211 Tage           | getötet, Versuch beendet    |
| 304 | intra operationem  | Kreislaufversagen           |
| 305 | 81 Tage            | Versuch beendet             |
| 306 | 12 Tage            | getötet, Wundinfektion      |
| 307 | 106 Tage           | getötet, Leberkoma          |
| 308 | 104 Tage           | getötet, massiver Aszites   |
| 310 | 6 Tage             | getötet, Wundinfektion      |
| 311 | 12 Stunden         | unbekannt, intraabdominelle |
| 313 | 9 Tage             | Infektion? Blutung?         |
| 315 | 9 Tage             | Eiweißverlust, Op.-Trauma?  |
| 316 | 13 Tage            | getötet, Nahtinsuffizienz   |
| 317 | 55 Tage            | getötet, Versuch beendet    |
| 319 | 43 Tage            | getötet, Versuch beendet    |

Ein weiteres Tier (Nr. 306) mußte am 12. Tag nach der Operation aufgrund eines Pyopneumothorax getötet werden. Hier hatte sich fünf Tage nach der Operation

plötzlich eine starke venöse Blutung eingestellt, nachdem das Tier an den Nähten der Halswunde gerissen hatte. Die Blutung konnte nur unter septischen Bedingungen gestillt werden, wobei es zur Wundinfektion kam.

Bei einem anderen Hund (Nr. 310) trat schon während der Operation eine massive Infektion der Wunde ein: Das Tier, das zwölf Stunden unter Nahrungskarenz gestanden hatte, hatte unbemerkt seine Faeces gefressen, so daß beim Eröffnen des Oesophagus eine Infektion des Operationsgebietes erfolgte, die trotz intensiver antibiotischer Therapie nicht zu beherrschen war. Der Hund wurde sechs Tage nach der Operation getötet.

Zwei Hund lebten noch nach 104 bzw. 106 Tagen. Einer von ihnen wurde schließlich getötet, weil er ins Leberkoma kam (Nr. 307), der andere, weil sich bei ihm ein therapeutisch nicht mehr beeinflussbarer Aszites gebildet hatte (Nr. 308).

Ein Hund konnte post operationem 55 Tage lang beobachtet werden (Nr. 317). Er wurde getötet, um durch die Sektion das Operationsergebnis zu überprüfen. Ebenso erfolgte dies bei einem anderen Hund, der bis zum 43. Tag beobachtet worden war (Nr. 319).

Der Hund Nr. 305 war bis zum 81. postoperativen Tag im Versuch. Er wurde nicht getötet.

Die Hunde Nr. 302 und Nr. 303, die 224 bzw. 211 Tage nach dem Anlegen der Vena-jugularis-Oesophagus-Anastomose getötet wurden, stellen insofern eine Besonderheit dar, als sie bei der Sektion offene bzw. stenosierte Gallengänge aufwiesen.

b) Funktion der Anastomose (Tabelle 2, S. 17):

Aus technischen Gründen war es nur bei acht Hunden möglich, das Operationsergebnis am anatomischen Sub-

strat nachzuprüfen. Die Hunde hatten verschieden lange Zeiträume nach der Operation gelebt.

Tabelle 2: Zustand der Anastomose bei der Sektion

| Nr. | Tage n. | Anastomosen-<br>bildung | Zustand der Anastomose                                                                                                                            |
|-----|---------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 302 | 224     |                         | Verschluß durch strahlige Narbe; V. jug. weist in ganzer Länge ein Lumen auf                                                                      |
| 303 | 211     |                         | Verschluß durch strahlige Narbe; V. jug. nicht sondierbar                                                                                         |
| 307 | 106     |                         | Verschluß der V. jug. durch ca. 2-3 Wochen alten Fibrinpropf                                                                                      |
| 308 | 104     |                         | offen, 2-3 mm weites Lumen, für Sonde gut durchgängig                                                                                             |
| 315 | 9       |                         | offen, sondierbar                                                                                                                                 |
| 316 | 13      |                         | entzündliche Reaktion; V. jug. nicht eingeeilt, nur durch wenige Fäden mit dem Oesophagus verbunden                                               |
| 317 | 55      |                         | vom Oesophagus her Lumen noch erkennbar, teilweise durch Fibrinpropf verlegt. V. jug.-Stumpf in der gesamten Länge durch Fibrinpropf verschlossen |
| 319 | 43      |                         | Verschluß durch strahlige Narbe an der Oesophagusschleimhaut, nicht sondierbar.                                                                   |

## II. Ergebnisse der chemischen Untersuchungen

### 1. Normalwerte

Bei 22 Hunden wurden präoperativ die Serumwerte für das Gesamteiweiß, die elektrophoretischen Proteinfractionen und das Bilirubin ermittelt.

Die Mittelwerte sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

|                       | Mittelwert              | Streuung                              |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Gesamteiweiß:         | 5,65 g/100 ml           | 4,85 - 6,15 g/100 ml                  |
| Albumin:              | 47,4 %<br>2,67 g/100 ml | 39,4 - 53,9 %<br>2,30 - 3,07 g/100 ml |
| $\alpha_1$ -Globulin: | 8,7 %<br>0,54 g/100 ml  | 6,5 - 11,7 %<br>0,33 - 0,69 g/100 ml  |
| $\alpha_2$ -Globulin: | 8,3 %<br>0,47 g/100 ml  | 6,1 - 11,5 %<br>0,31 - 0,71 g/100 ml  |
| $\beta_1$ -Globulin:  | 4,7 %<br>0,27 g/100 ml  | 3,1 - 6,7 %<br>0,18 - 0,41 g/100 ml   |
| $\beta_2$ -Globulin:  | 10,3 %<br>0,59 g/100 ml | 8,5 - 12,7 %<br>0,45 - 0,76 g/100 ml  |
| $\beta_3$ -Globulin:  | 12,1 %<br>0,69 g/100 ml | 9,9 - 14,3 %<br>0,52 - 0,84 g/100 ml  |
| $\gamma$ -Globulin:   | 8,3 %<br>0,47 g/100 ml  | 6,0 - 12,9 %<br>0,32 - 0,71 g/100 ml  |
| Bilirubin: gesamt:    | 0,27 mg/100 ml          | 0,15 - 0,36 mg/100 ml                 |
| direkt:               | 0,11 mg/100 ml          | 0,04 - 0,18 mg/100 ml                 |

Die Werte für das Gesamteiweiß im Serum stimmen mit den von MACGREGOR (87) und von ARONSEN (6) für den Hund ermittelten Normalwerten überein (vgl. S. 39). Die elektrophoretische Verteilung der Serumproteine auf der Zellose-Azetat-Folie (ZAF) erfolgte etwa in gleicher Weise, wie sie ARONSEN (6) durch die Elektrophorese auf Filter-

papierstreifen fand. Es ergab sich eine Auftrennung in vier  $\alpha$ -Globulinfraktionen und drei  $\beta$ -Globulinfraktionen. Eine scharfe Trennung erfolgte meist nur zwischen der zweiten und der dritten  $\alpha$ -Fraktion. Da diese Grenze mit der Grenze zwischen den  $\alpha_1$ - und den  $\alpha_2$ -Globulinen eines Humanserums übereinstimmte, wurden die beiden ersten Fraktionen als  $\alpha_1$ -Globulin, die beiden anderen als  $\alpha_2$ -Globulin zusammengefaßt. Auch die Abtrennung der  $\beta_1$ -Globuline von der  $\beta_2$ -Fraktion erfolgte nicht immer so scharf, daß das für die Auswertung durch die Elutionsmethode notwendige Zerschneiden in Streifen vorgenommen werden konnte. Es wurden dann die  $\beta_1$ - und die  $\beta_2$ -Globulinfraktionen gemeinsam ausgewertet.

Die Normalwerte für das Bilirubin im Serum variieren je nach Bestimmungsmethode (vgl. S. 39). Die hier mit der Methode von JENDRASSIK und GRÖF (64) ermittelten Daten stimmen mit den vom Herstellerwerk der verwendeten Testkombination mitgeteilten Angaben überein <sup>1)</sup>.

## 2. Veränderungen des Serumeiweißes und des Bilirubinspiegels nach der Choledochusligatur

Bei 14 Hunden, deren Ductus choledochus 13 bis 69 Tage lang verschlossen war, wurden die Veränderungen des Gesamteiweißgehaltes im Serum, der elektrophoretisch trennbaren Eiweißfraktionen und des Bilirubins im Serum beobachtet (Abb. 3 a-h, S. 20 ff.).

### a) Gesamteiweiß im Serum (Abb. 3a, S. 20)

Der Serumeiweißspiegel stieg bei neun Hunden um 0,25 bis 1,15 g/100 ml gegenüber den präoperativen Werten an; er

---

<sup>1)</sup>Boehringer-Mannheim G.m.b.H., Persönl. Mitteilung

blieb bei zwei Hunden (Nr. 300, 315) praktisch unverändert. Bei drei Hunden (Nr. 303, 313, 319) sank er um 0,10 bis 0,95 g/100 ml ab. Es bestand hierbei keine sichere Beziehung zwischen Anstieg bzw. Abfall des Gesamteiweißes und der Dauer des Verschlußikterus.

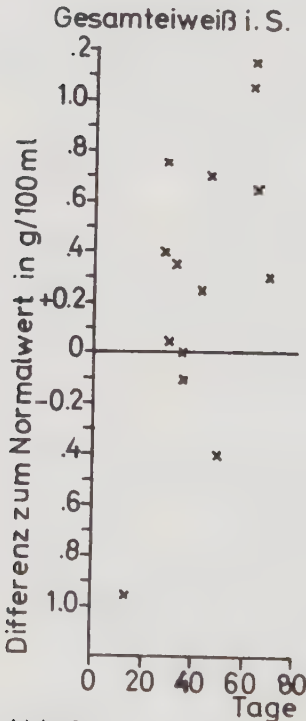


Abb. 3a

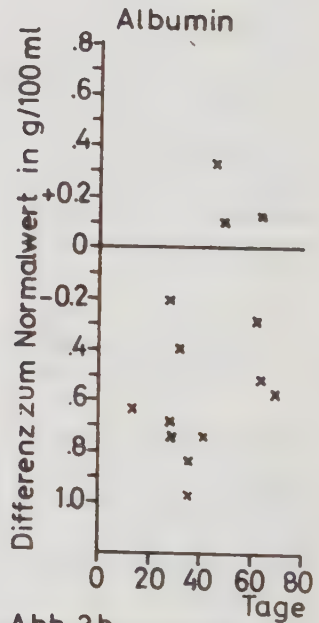


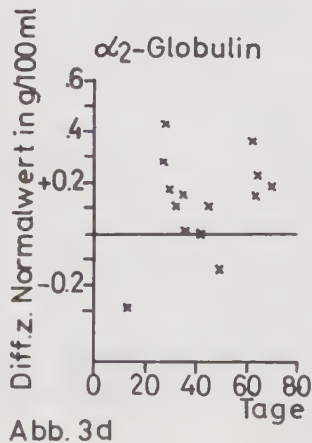
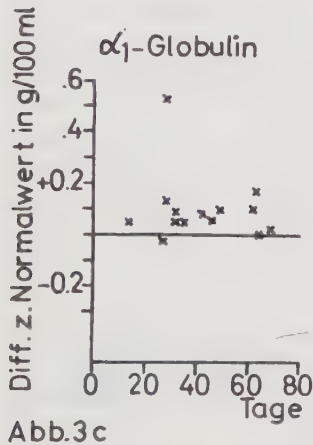
Abb. 3b

Abbildungen 3 a - h : Veränderungen der Protein- und des Bilirubinspiegels im Serum (gegenüber den Normalwerten) im Serum von 14 Hunden nach Verschluß des Ductus choledochus

## b) Elektrophorese

) Albumin (Abb. 3 b, S. 20)

Trotz des Ansteigens der Gesamteiweißspiegel fielen bei 11 von 14 Hunden die Werte für das Albumin ab. Dabei ergaben sich recht erhebliche Unterschiede: die Differenz zu den präoperativ ermittelten Werten betrug zwischen + 0,33 und - 0,97 g/100 ml. Die Gruppe der Hunde, deren Verschlußikterus über 60 Tage bestand, wies einen geringeren Albuminabfall auf als die anderen Hunde (Nr. 306, 307, 308). Bei Nr. 308 ergab sich sogar eine geringe Albuminzunahme, allerdings bei sehr starker Erhöhung des Gesamteiweißspiegels. Ebenso zeigte sich bei den Hunden Nr. 302 und Nr. 303 eine geringe Vermehrung des Serumalbumins. Die stärksten Verminderungen des Albumin-gehaltes im Serum erlitten die Hunde Nr. 300, 313, 315 und 316.



### 3) Globuline

Die  $\alpha_1$ -Globuline (Abb. 3 c, S. 21) veränderten sich bei der Mehrzahl der Tiere nur wenig. Allein bei einem Hund (Nr. 317) fiel eine starke Zunahme der  $\alpha_1$ -Globulinfraction auf. Die Veränderungen im Bereich der  $\alpha_2$ -Globulinfraction (Abb. 3 d, S. 21) waren dagegen auffälliger. Während bei zehn Hunden eine Zunahme um 0,11 bis 0,43 g pro 100 ml stattfand, sanken die Werte bei zwei Tieren um 0,14 bzw. 0,29 g/100 ml ab (Nr. 303 und 319). Die stärksten Anstiege waren bei Nr. 317, 307 und 311 zu verzeichnen. Bei zwei Hunden veränderten sich die Werte nicht (Nr. 300 und 316).

Die Serumspiegel der  $\beta_1$ -Globuline schwankten um nur äußerst geringe Werte. Sie wurden mit den  $\beta_2$ -Globulinen zusammengefaßt (Abb. 3 e, S. 22); es ergab sich so eine etwa gleichmäßige Verteilung um den als Nullwert gesetzten Ausgangswert zwischen + 0,31 und - 0,24 g/100 ml.

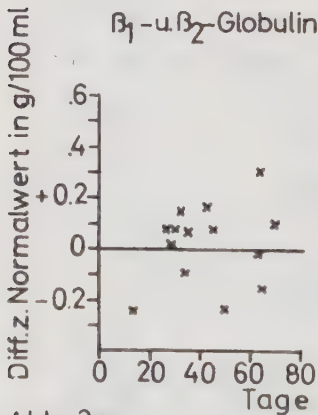


Abb. 3e

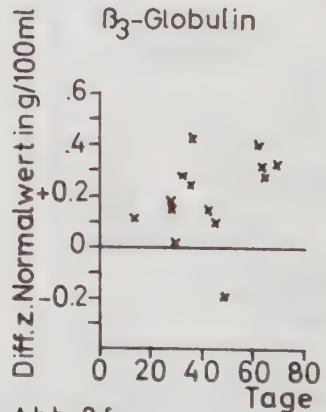


Abb. 3f

Eine Tendenz zu steigenden Werten zeigte sich dagegen bei den  $\beta_3$ -Globulinen (Abb. 3 f, S. 22). Nur ein Tier wies ein Absinken der  $\beta_3$ -Globuline um 0,19 g/100 ml auf (Nr. 303). Bei den anderen dreizehn Hunden stieg diese Fraktion bis zu + 0,43 g/100 ml gegenüber den vor dem Choledochusverschluß gemessenen Werten an.

Auch die  $\gamma$ -Globuline waren bei zehn der vierzehn Hunde vermehrt; teilweise sogar so erheblich, daß Steigerungen um 0,81 g/100 ml ermittelt wurden (Abb. 3 g, S. 24).

Nur bei einem Hund fand sich eine  $\gamma$ -Globulinverminderung um 0,10 g/100 ml (Nr. 303). Bei drei Hunden (Nr. 302, 308, 319) hatten sich die Werte nicht verändert.

#### c) Bilirubin (Abb. 3 h, S. 24)

Bei neun Hunden stieg der Gesamtbilirubinspiegel im Serum um 2,54 bis 3,91 mg/100 ml gegenüber den präoperativen Werten an. Die Werte für das "direkte" Bilirubin stiegen ebenfalls und waren nach der Ligatur des Ductus choledochus um nur 0,12 bis 0,91 mg/100 ml niedriger als die zugehörigen Gesamtbilirubinwerte.

Zwei Hunde, bei denen nachweislich ein vollständiger Verschluß der extrahepatischen Gallenwege bestand (Nr. 308 und 310), wiesen um nur ein Geringes erhöhte Werte für das gesamte und das "direkte" Bilirubin auf: + 0,54 bzw. + 0,55 mg/100 ml für das Gesamtbilirubin und + 0,38 bzw. + 0,55 mg/100 ml für das "direkte" Bilirubin im Serum. Ein Hund, bei dem sich der verschlossene Ductus choledochus wieder geöffnet hatte (Nr. 302), hatte einen normalen Bilirubinspiegel. Bei zwei anderen Tieren (Nr. 303 und 306) war das Gesamtbilirubin nur um + 0,14 bzw. + 0,33 mg/100 ml erhöht.

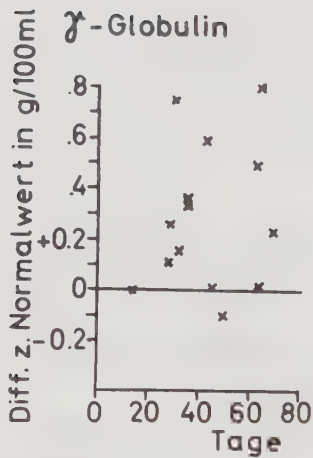


Abb. 3g

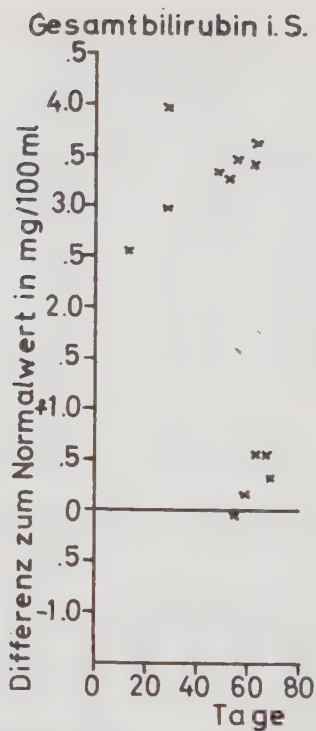


Abb. 3h

### 3. Veränderungen des Serumeiweißes und des Bilirubin- spiegels nach Ableitung der Ductus-thoracicus- Lymphe in den Oesophagus

Eine Anastomose zwischen der Vena jugularis externa und dem Oesophagus wurde bei 15 Hunden hergestellt. Neun dieser Tiere standen für die laufende postoperative Kontrolle zur Verfügung. Die anderen sechs Hunde starben entweder vorzeitig oder erkrankten an entzündlichen oder anderen Komplikationen und mußten getötet werden. Die untersuchten Hunde tragen die Nummern: 302, 303, 305, 307, 308, 313, 315, 317, 319.

#### a) Veränderungen des Serumeiweißes

Die Veränderungen im Eiweiß- und Bilirubingehalt im Serum des Hundes Nr. 302 nach dem Anlegen der Anastomose waren allein auf die Lymphdrainage zurückzuführen, weil bei diesem Tier kein Choledochusverschluß vorlag (vgl. S. 16). Es bot sich also hier die Möglichkeit, die Folgen der Lymphdrainage isoliert an einem Tier zu betrachten.

Auffällig war das kontinuierliche Absinken des Gesamteiweißspiegels im Serum (Abb. 4, S. 26) im Laufe von 33 Tagen post operationem von 6,50 g/100 ml auf 5,75 g/100 ml. Danach erfolgte ein erneuter Anstieg auf 6,60 g/100 ml als neuem konstantem Wert.

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine (Abb. 4) zeigte, daß die Verminderung im Gesamteiweiß zunächst durch einen Albuminverlust bedingt war (Abfall von 2,93 auf 2,32 g/100 ml bis zum dritten postoperativen Tag). Während der Gesamteiweißspiegel

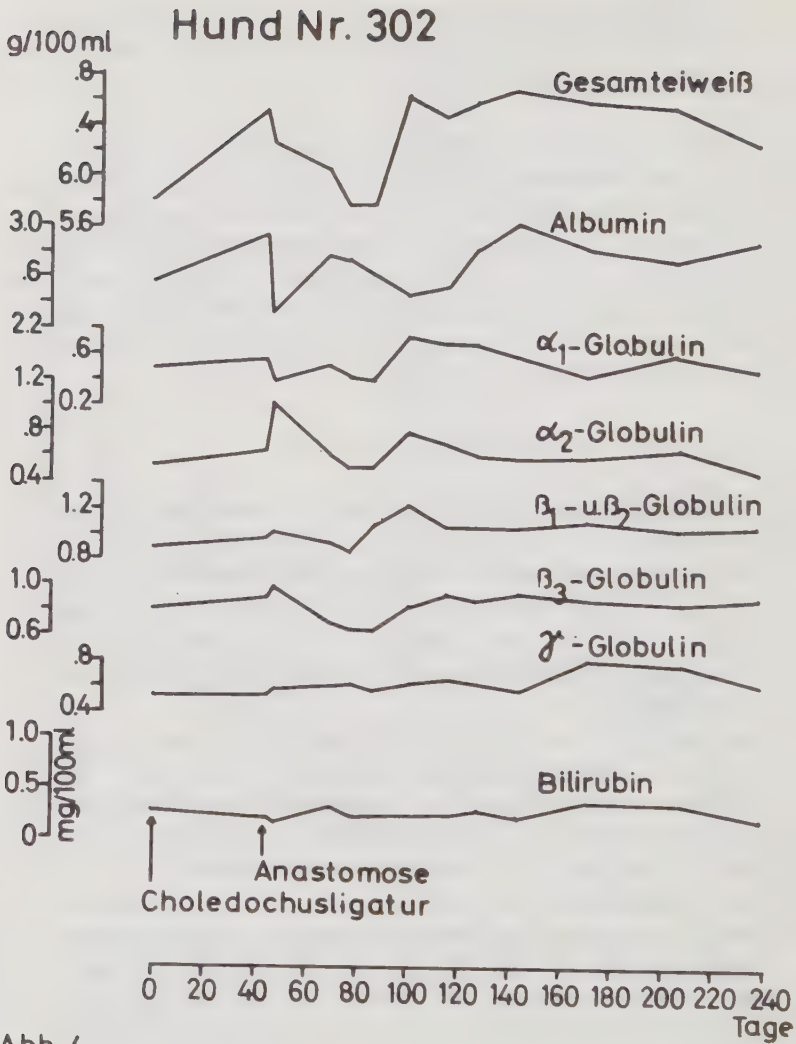


Abb. 4

jedoch weiter sank, stieg der Albuminspiegel wieder auf 2,75 g/100 ml an (25. Tag), verminderte sich erneut nach dem 33. Tag auf 2,44 g/100 ml (56. Tag). Darauf folgte ein kontinuierliches Ansteigen bis zum Normalwert.

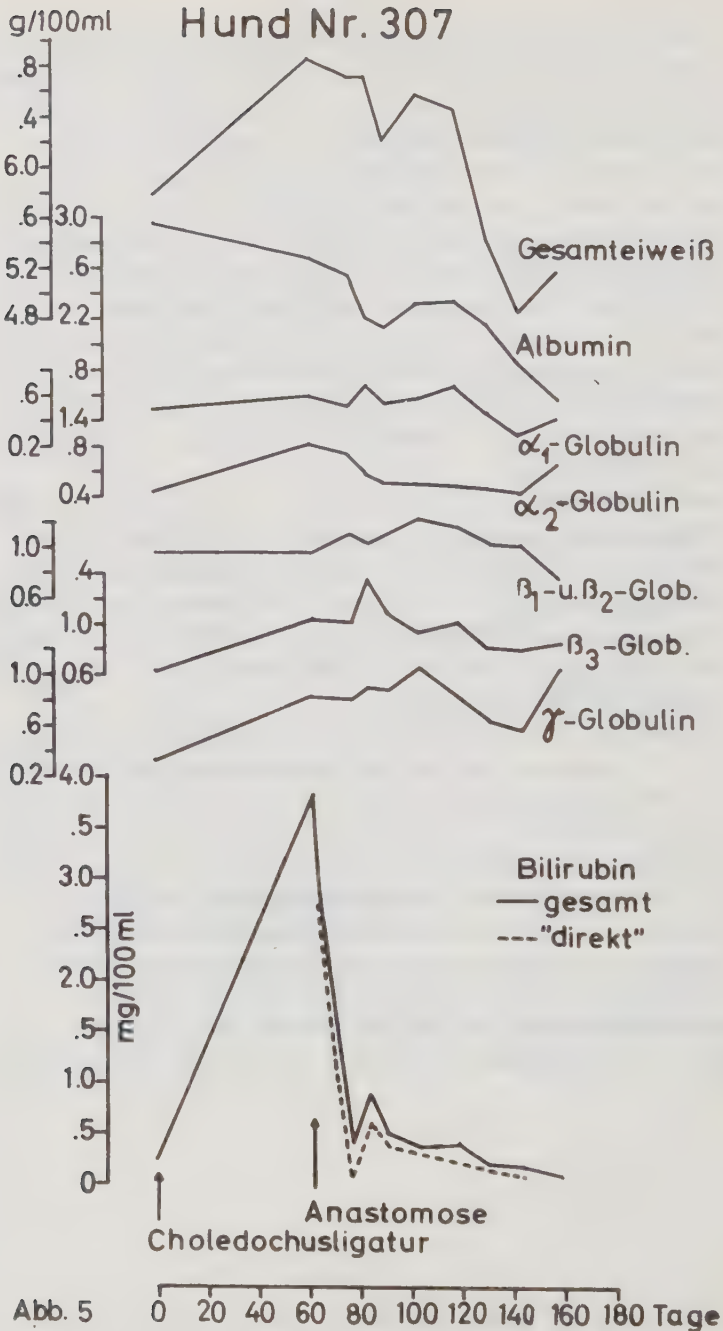
Der starken Albuminverminderung am dritten postoperativen Tag stand eine Zunahme der  $\alpha_2$  - G l o b u l i n e gegenüber (von 0,63 auf 1,01 g/100 ml). In der darauffolgenden Zeit nahmen die  $\alpha_2$ -Globuline wieder ab. Am 25. Tag nach der Operation erreichten sie ihren Ausgangswert. Vom 42. bis zum 56. Tag nahmen sowohl die  $\alpha_1$  - als auch die  $\alpha_2$ -Globulinfraktion zu (auf 0,73 bzw. 0,77 g/100 ml), blieben bis zum 71. Tag auf diesen leicht erhöhten Werten und normalisierten sich in der folgenden Zeit vollständig.

Die Veränderungen bei den  $\beta$  - G l o b u l i n e n waren nicht sehr ausgeprägt. Postoperativ sanken der  $\beta_1$ - und der  $\beta_2$ -Globulinspiegel nur wenig ab, während der  $\beta_3$ -Globulinspiegel sich von 0,90 auf 0,65 g/100 ml am 33. postoperativen Tag verminderte. Danach stiegen alle  $\beta$ -Globulinfraktionen wieder an und erreichten am 71. Tag post operationem normale Werte.

Bis zum 99. Tag nach der Operation zeigte der  $\gamma$ - G l o - b u l i n s p i e g e l nur geringe Schwankungen bei Werten um 0,60 g/100 ml. Dann stieg er auf 0,79 g/100 ml an.

Bei den anderen Hunden war mit Ausnahme des Hundes Nr. 303 ein Verschluß des Ductus choledochus eindeutig vorhanden. Es ergab sich nach der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus folgendes Bild:

Die Veränderungen bei den Hunden Nr. 307 und Nr. 308 waren gleichartig (Abb. 5, S. 28 und Abb. 6, S.30).



Der Gesamteiweißspiegel sank kontinuierlich ab. Bei Hund Nr. 307 fiel das Gesamteiweiß im Serum von 6,85 g/100 ml bis zum 29. postoperativen Tag auf 6,20 g/100 ml und stieg wieder auf 6,55 g/100 ml an. Bis zum 70. Tag nach der Operation erfolgte ein starkes Abfallen auf 5,40 g/100 ml, bis zum 82. Tag auf 4,85 g pro 100 ml. Am 97. Tag betrug das Gesamteiweiß im Serum 5,15 g/100 ml.

Der Gesamteiweißspiegel bei Hund Nr. 308 verhielt sich ebenso. Von 6,80 g/100 ml ausgehend, wurden am 29. postoperativen Tag 6,15 g/100 ml erreicht, am 78. Tag 5,05 , am 93. Tag 5,20 g/100 ml.

Das Albumin betrug bei Hund Nr. 307 am Operationstag 2,67 g/100 ml. Am 29. postoperativen Tag wurden 2,12 g/100 ml, am 82. Tag 1,84 g/100 ml und am 97. Tag 1,56 g pro 100 ml gemessen. Zwischendurch waren geringe Erhöhungen erfolgt. Bei Nr. 308 war der Albuminverlust etwas geringer. Von 2,58 g/100 ml fiel der Albuminspiegel im Serum innerhalb von 93 Tagen auf 1,57 g/100 ml. Auch hier wurde zwischenzeitlich ein Wiederanstieg auf 2,39 g/100 ml registriert.

Eine solche Übereinstimmung des Verlaufes bestand dagegen bei den Globulinfraktionen nicht. Als Gemeinsamkeit ließ sich eine Abnahme der Gesamtglobuline im Serum beider Hunde feststellen. Die einzelnen Fraktionen zeigten jedoch ein unterschiedliches Verhalten. Während es bei Hund Nr. 307 kurz nach der Operation zu einem vorübergehenden Ansteigen der  $\beta_3$ -Globuline kam (42. Tag), stand bei Nr. 308 zeitweilig eine Zunahme der  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Globuline im Vordergrund. Nur die  $\gamma$ -Globuline vermehrten sich im Laufe der Zeit bei beiden Hunden.

## Hund Nr. 308

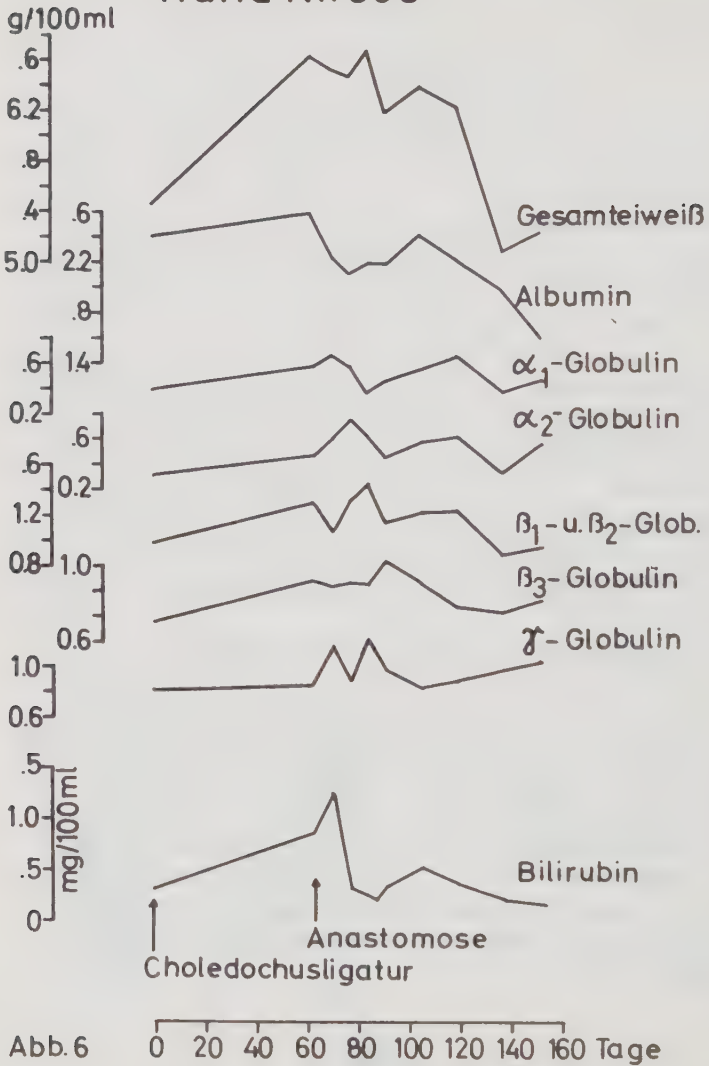


Abb. 6

Im Serum des Hundes Nr. 305 war nach einer geringen Verminderung des Gesamteiweißspiegels (Abb. 7, S. 33) von 5,90 auf 5,80 g/100 ml bereits am 15. Tage nach der Operation ein Wiederansteigen zu verzeichnen, das überschießend bis zu einem Wert von 6,45 g/100 ml erfolgte. Von diesem Zeitpunkt an blieb der Gesamteiweißspiegel konstant bei Werten um 6,40 g pro 100 ml.

Der Verlust an Albumin war bis zum 7. postoperativen Tag stärker als der an Gesamteiweiß (Abfall von 2,42 auf 2,09 g/100 ml). Auch hier erfolgte bis zum 15. Tag eine überschießende Kompensation bis zu 2,95 g/100 ml. Jedoch sank der Albuminspiegel bis zum 38. Tag wieder auf 2,59 g/100 ml und schwankte dann um Werte um 2,85 g pro 100 ml.

Bei den Globulinen waren die Veränderungen geringer. Hier war in der  $\alpha_2$ -Globulinfraktion am 7. postoperativen Tag ein starkes Ansteigen auf 0,94 g/100 ml wie bei Hund Nr. 308 zu verzeichnen. Am 15. Tag war bereits wieder eine Normalisierung eingetreten ( $\alpha_2$ -Globuline: 0,50 g/100 ml), die in der Folgezeit bestehen blieb. Bei den  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Globulinen fand sich am 38. Tag nach dem Anlegen der Anastomose ein vorübergehendes Ansteigen des Serumspiegels. Auch in der  $\gamma$ -Globulinfraktion war dieser Anstieg zu sehen.

Der Hund Nr. 315 starb neun Tage nach dem operativen Anlegen der Lymphfistel (Abb. 9, S. 32). Der Gesamteiweißspiegel war in diesem Zeitraum von 4,90 auf 4,65 g/100 ml gesunken. Das Albumin war von 1,56 auf 1,37 g/100 ml vermindert.

Während der  $\alpha_1$ -Globulin Spiegel sich nicht veränderte, stiegen die  $\alpha_2$ -Globuline von 0,48 auf 0,86 g pro 100 ml an. Die  $\beta$ -Globuline blieben konstant. Bei den

# Hund Nr. 315

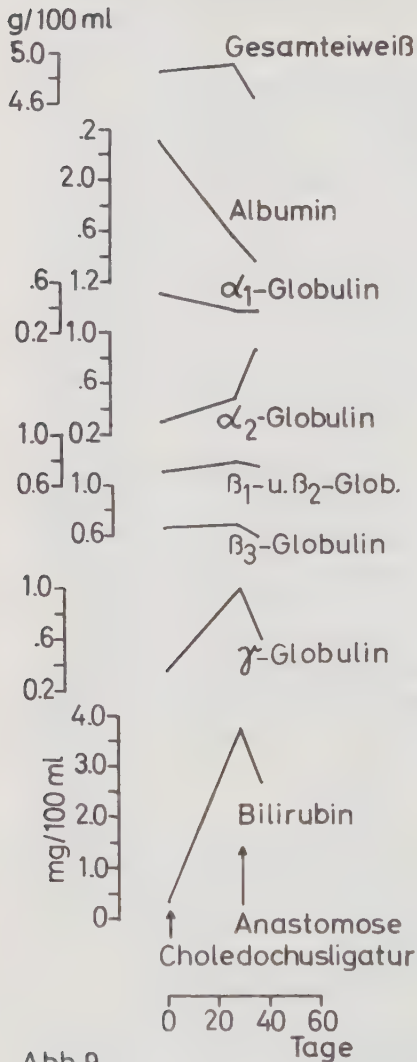


Abb.9

-Globulinen zeigte sich eine Verminderung von 1,10 auf 0,65 g/100 ml.

Der Gesamteiweißverlust im Serum bei dem Hund Nr. 317 war bereits am 6. Tag nach der Operation (Abb.8, S. 33) noch größer (von 6,30 auf 5,75 g/100 ml). Hier erfolgte jedoch am 34. Tag ein Wiederanstieg auf 6,08 g/100 ml, dem eine erneute Verminderung auf 5,45 g/100 ml am 55. postoperativen Tag folgte. Das Albumin verminderte sich ebenfalls bis zum 6. Tag von 2,31 auf 1,98 g/100 ml. Ein Wiederansteigen war in dieser Fraktion jedoch schon am 26. Tag auf 2,31, am 34. Tag auf 2,65 g pro 100 ml zu beobachten.

Eigenartig war das Verhalten des α<sub>1</sub>-Globulinspiegels bei diesem Tier. Er fiel von 0,93 g pro 100 ml im Laufe von 26 Tagen nach der Opera-

# Hund Nr. 305

# Hund Nr. 317

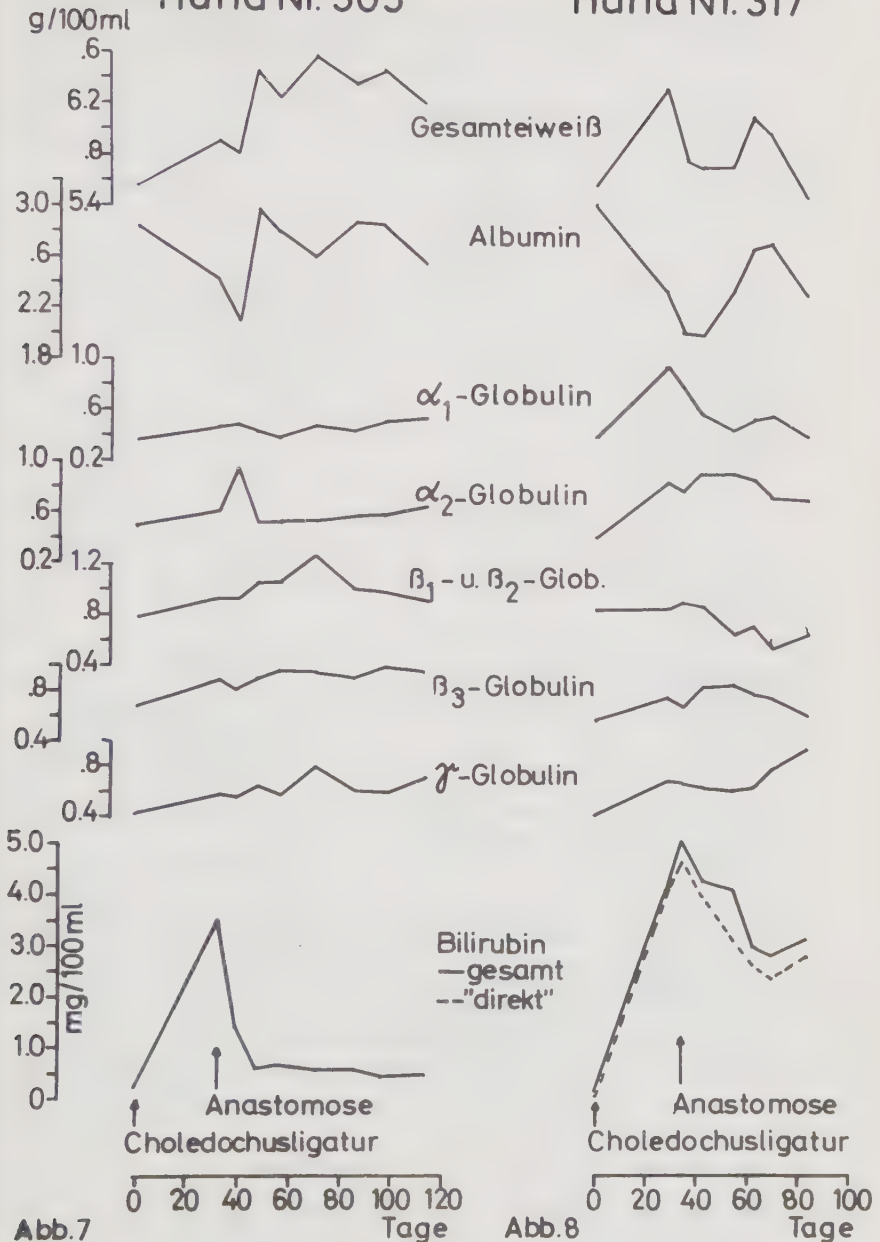


Abb. 7

Abb. 8

tion auf 0,41 g/100 ml und blieb dann konstant. Während bei den  $\beta$ -Globulinen nur eine fortschreitende leichte Abnahme der  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ - Fraktion auftrat, zeigte sich am  $\gamma$ -Globulinspiegel bis zum 34. postoperativen Tag eine Konstanz bei 0,60 g/100 ml. Am 41. Tag war dann der  $\gamma$ -Globulinspiegel auf 0,75 g/100 ml, am 55. Tag sogar auf 0,91 g/100 ml erhöht.

Bei den bisher beschriebenen Tieren konnte postoperativ eine Verminderung des Gesamteiweißes im Serum festgestellt werden, die stets von einer Verminderung des Serumalbumins begleitet war. Bei den folgenden drei Hunden stiegen die Gesamteiweißspiegel nach der Anastomosenoperation jedoch an.

Der Hund Nr. 313 überlebte die Operation wie Hund Nr. 315 nur neun Tage. Das Gesamteiweiß stieg in dieser Zeit von 5,50 auf 6,10 g/100 ml an (Abb. 10, S. 35).

Der Albuminspiegel veränderte sich nicht, der  $\alpha_1$ -Globulinspiegel nur geringfügig.

Eine starke Zunahme von 0,63 auf 1,63 g/100 ml wiesen die  $\alpha_2$ -Globuline auf; die  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ - Globuline stiegen von 0,70 auf 0,91 g/100 ml, die  $\beta_3$ -Globuline fielen um den gleichen Betrag ab. Eine Verminderung der  $\gamma$ -Globuline war nur geringfügig.

Die Zunahme des Gesamteiweißes war bei Hund Nr. 303 noch ausgeprägter (von 5,75 auf 6,60 g/100 ml am 14. postoperativen Tag) (Abb. 12, S. 36). Der Gesamteiweißspiegel dieses Hundes schwankte nach dem Anstieg zwischen 6,20 und 6,65 g/100 ml.

Das Albumin war nur am 7. postoperativen Tag

# Hund Nr. 313

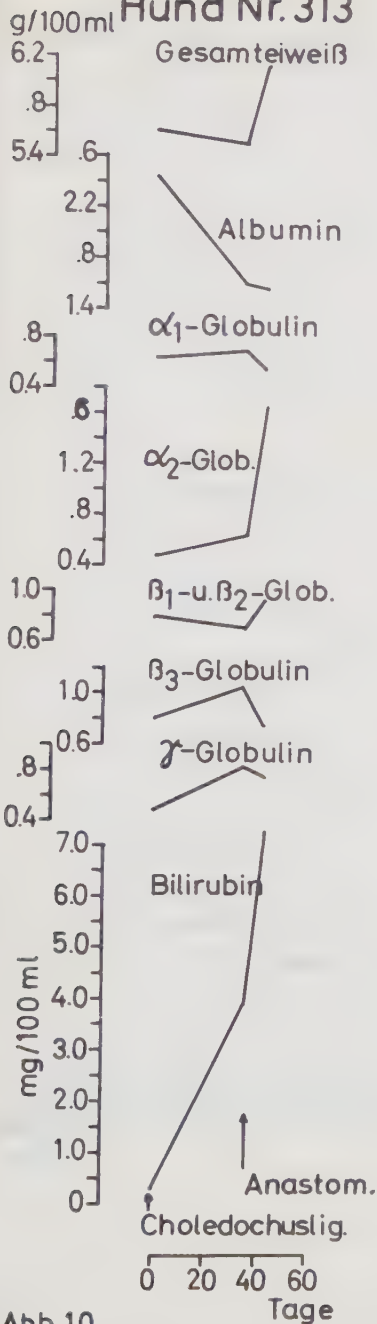


Abb.10

# Hund Nr. 319

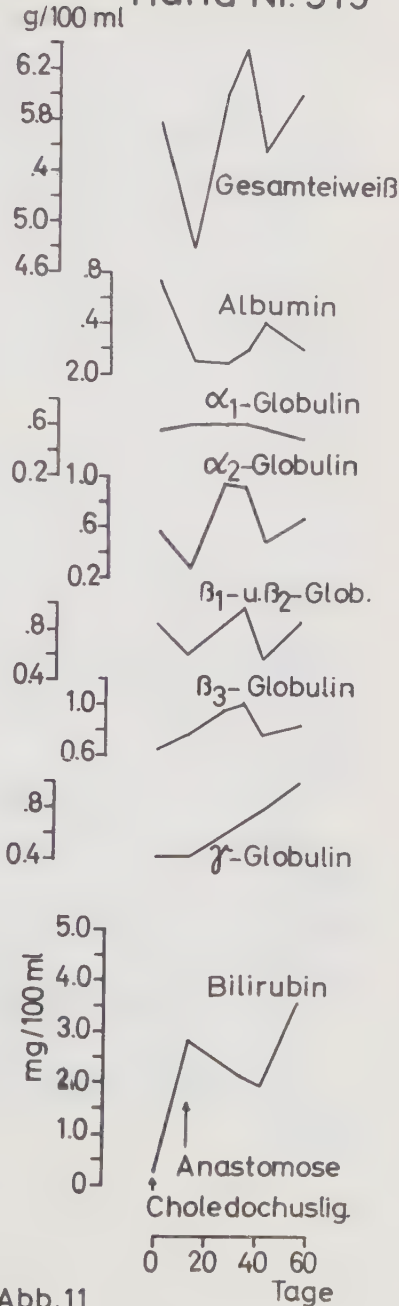
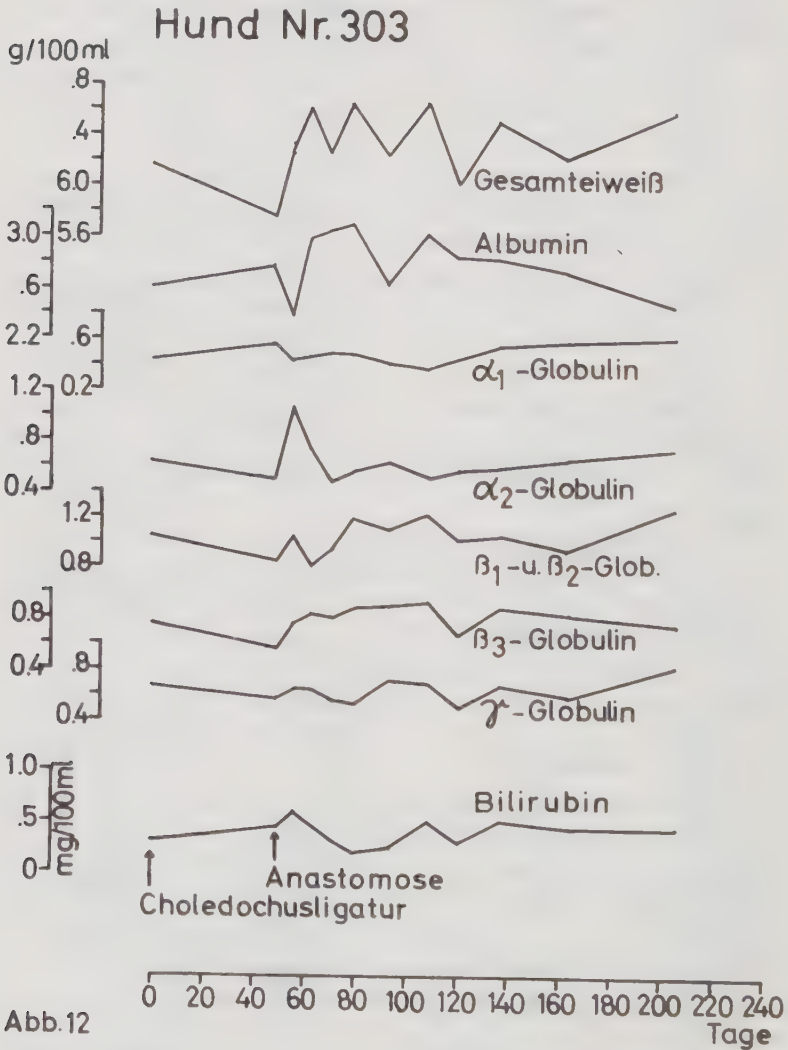


Abb.11

von 2,76 auf 2,35 g/100 ml zurückgegangen. Am 14. Tag betrug es bereits wieder 2,96, am 31. Tag sogar 3,09 g/100 ml. Am 45. postoperativen Tag war erneut ein



Abfall auf 2,60 g/100 ml zu registrieren, am 60. Tag ein Wiederanstieg auf 2,99 g/100 ml.

Die  $\alpha_1$ -Globuline waren auch bei diesem Tier unauffällig. Ein Anstieg der  $\alpha_2$ -Globuline kurz nach der Operation erfolgte hier sehr ausgeprägt (von 0,50 auf 1,06 g/100 ml am 7. Tag). Am 22. postoperativen Tag war der  $\alpha_2$ -Globulinspiegel mit 0,47 g/100 ml bereits wieder normal.

Die  $\beta$ -Globuline waren nach der Operation leicht vermehrt und blieben es auch in der Folgezeit. Der  $\gamma$ -Globulinspiegel schwankte etwas. Ein deutliches Steigen von 0,58 auf 0,82 g/100 ml war erst am 157. Tag nach der Operation zu bemerken.

Die auffälligsten Veränderungen des Gesamteiweißspiegels in dieser Gruppe fanden sich bei Hund Nr. 319 (Abb. 11, S. 35). Sein Gesamteiweißspiegel erfuhr nach der Operation innerhalb von 13 Tagen einen Anstieg von 4,80 auf 6,00 g/100 ml, stieg bis zum 21. postoperativen Tag weiter auf 6,35 g/100 ml an und fiel plötzlich bis zum 28. postoperativen Tag auf 5,55 g pro 100 ml ab. Danach erfolgte nochmals ein Ansteigen auf 6,00 g/100 ml.

Der Albuminspiegel war dagegen bis zum 13. Tag bei 2,08 bis 2,18 g/100 ml konstant. Er stieg bis zum 28. postoperativen Tag auf 2,40 g/100 ml an und fiel bis zum 41. Tag wieder auf 2,20 g/100 ml ab.

Die sprunghaften Veränderungen des Gesamteiweißspiegels wurden durch das Verhalten der  $\alpha_2$ - und der  $\beta$ -Globuline hervorgerufen, die sich bis zum 21. Tag vermehrten, dann plötzlich verminderten und nach dem 28. Tag erneut erhöhte Werte aufwiesen.

Der  $\gamma$ -Globulinspiegel erhöhte sich laufend von 0,42 auf 0,99 g/100 ml.

b) Veränderungen des Serum-Bilirubinspiegels nach  
Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den  
Oesophagus

Der Bilirubinspiegel im Serum des Hundes Nr. 3 0 2 betrug zum Zeitpunkt der Anastomosenbildung 0,27 mg pro 100 ml (Abb. 4, S. 26); er befand sich also im normalen Bereich. Auch nach der Operation blieb er bei normalen Werten. Aufgrund dieses Verhaltens wurde vermutet, daß sich die Ligaturen am Ductus choledochus noch vor der Anlage der Anastomose gelöst hatten. Die Sektion bestätigte diese Annahme.

Der ausgeprägteste postoperative Abfall des Bilirubinspiegels im Serum erfolgte bei Hund Nr. 3 0 7 von 3,83 auf 0,41 mg/100 ml am 15. postoperativen Tag (Abb. 5, S. 28). Nach erneutem Anstieg auf 0,89 mg/100 ml am 22. Tag kam es anschließend zur Normalisierung des Bilirubinspiegels bei diesem Tier.

Bei dem Hund Nr. 3 0 5 sank der Bilirubinspiegel im Serum postoperativ von 3,49 auf 1,40 mg/100 ml am 7. Tag und weiter auf 0,60 mg/100 ml am 15. Tag (Abb. 7, S. 33). Hier wurde jedoch keine Normalisierung erreicht. Die Bilirubinwerte lagen in der Folgezeit bei 0,50 mg/100 ml. Innerhalb von acht Tagen nach der Operation verminderte sich beim Hund Nr. 3 1 5 das Gesamtbilirubin im Serum von 3,69 auf 2,71 mg/100 ml. Der Hund verstarb am neunten postoperativen Tag (Abb. 9, S. 32).

Auch im Serum des Hundes Nr. 3 1 9 nahm das Gesamtbilirubin nach der Anastomosenoperation nur langsam ab: von 2,80 auf 2,38 mg/100 ml am 13. postoperativen Tag, auf 1,93 mg/100 ml am 28. postoperativen Tag. Bis zum 43. Tag war ein Wiederanstieg auf 3,55 mg/100 ml zu verzeichnen (Abb. 11, S. 35).

| Tage n.         |        |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|-----------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| Anasto-<br>mose | Nummer |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|                 | 302    | 303  | 305  | 307  | 308  | 313  | 315  | 317  | 319  |  |
| 0               | 0,23   | 0,47 | 3,49 | 3,83 | 0,85 | 3,87 | 3,69 | 4,06 | 2,80 |  |
| 3-7             | 0,18   | 0,61 | 1,40 |      |      |      |      | 5,00 |      |  |
| 8-14            |        |      |      |      | 1,24 | 7,25 | 2,71 | 4,23 | 2,38 |  |
| 15-21           |        |      | 0,60 | 0,41 | 0,30 |      |      |      | 2,12 |  |
| 22-28           | 0,31   | 0,32 | 0,65 | 0,89 | 0,19 |      |      | 4,08 | 1,93 |  |
| 29-35           | 0,22   | 0,21 |      | 0,50 | 0,32 |      |      | 2,97 |      |  |
| 36-42           | 0,23   |      | 0,54 | 0,37 |      |      |      |      |      |  |
| 43-49           |        | 0,26 |      |      | 0,50 |      |      |      | 3,55 |  |
| 50-56           |        |      | 0,52 |      |      |      |      | 3,12 |      |  |
| 57-63           |        | 0,52 |      | 0,39 | 0,34 |      |      |      |      |  |
| 64-70           |        |      | 0,47 | 0,19 |      |      |      |      |      |  |
| 71-77           | 0,23   | 0,31 |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 78-84           | 0,27   |      | 0,47 | 0,18 | 0,18 |      |      |      |      |  |
| 85-91           |        | 0,53 |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 92-98           |        |      |      | 0,07 | 0,14 |      |      |      |      |  |
| 99-105          | 0,21   |      |      |      |      |      |      |      |      |  |

Tabelle 3: Verhalten des Gesamtbilirubinspiegels im Serum nach Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus (Werte in mg/100 ml)

Bei Hund Nr. 3 0 3 war das Serumbilirubin am Tage der Anastomosenoperation auf 0,46 mg/100 ml erhöht. (Abb. 12, S. 36). Postoperativ wurden am 7. Tag 0,61 mg/100 ml, am 22. Tag 0,32 mg/100 ml und danach zwischen 0,21 und 0,53 mg/100 ml liegende Werte gemessen.

Ähnlich war es bei Hund Nr. 3 0 8 (Abb. 6, S. 30). Von einem Gesamtbilirubinspiegel im Serum von 0,85 mg pro 100 ml stieg das Bilirubin innerhalb der ersten

sieben postoperativen Tage auf 1,24 mg/100 ml und sank dann auf normale Werte ab.

Ein Ansteigen anstelle eines Absinkens der Bilirubinwerte nach der Operation fand sich bei den Hunden Nr. 313 und 317. Während das Gesamtbilirubin im Serum bei Hund Nr. 313 (Abb. 10, S. 35), der am neunten postoperativen Tag starb, am achten Tag nach der Operation von 3,87 auf 7,25 mg/100 ml angestiegen war, war dieser Anstieg bei Hund Nr. 317 viel geringer (innerhalb von acht Tagen von 4,06 auf 5,00 mg/100 ml) (Abb. 8, S. 33). Vom achten postoperativen Tag bis zum 41. Tag sank dann bei diesem Hund der Gesamtbilirubinspiegel auf 2,80 mg/100 ml, um schließlich noch einmal einen leichten Anstieg auf 3,12 mg/100 ml (am 55. postoperativen Tag) zu erfahren. Das "direkte" Bilirubin verhielt sich gleichartig. Die Werte lagen nur um 0,40 mg/100 ml niedriger als die entsprechenden Gesamtbilirubinwerte.

## D. A U S W E R T U N G   U N D   D I S K U S S I O N

### I. Anmerkungen zu den Untersuchungsmethoden

Vor der Diskussion der im vorigen Abschnitt wiedergegebenen Ergebnisse der Untersuchungen sollen an dieser Stelle zunächst einige Bemerkungen zu den Untersuchungsmethoden erfolgen:

#### 1. Bilirubinbestimmung

Die ermittelten Normalwerte für die Hunde stimmen mit den vom Herstellerwerk der Biochemica-Testkombination<sup>R</sup>

mitgeteilten Angaben überein<sup>1)</sup>. Die Literatur über Normalwerte beim Hund ist gering. Die von TANTURI et al. (135) mitgeteilten Werte liegen bei 0,0 bis 0,7 mg pro 100 ml, sind jedoch mit einer anderen Methode ermittelt worden (vgl. WITH, 147). MACGREGOR (87) nennt Werte von ungefähr 0,25 mg/100 ml (Methode von MALLOY und EVELYN); bei ALICAN et al. (3) liegen diese unter 0,10 mg/100 ml. ARONSEN (6) wandte das von JENDRASSIK und GRÖF angegebene Verfahren an (64) und fand bei insgesamt 87 Hunden einen Mittelwert von 0,08 mg/100 ml. Dieses Verfahren liegt auch der hier angewandten Untersuchungsmethode zugrunde. Es fanden sich Normalwerte von 0,15 bis 0,36 mg/100 ml. Die Werte, die beim Verschlúßikterus ermittelt wurden, stimmen in der Größenordnung mit denen überein, die ARONSEN (6) mitgeteilt hat.

## 2. Gesamteiweiß und Elektrophorese

Mit Hilfe der Biuretmethode ergaben sich Mittelwerte für das Gesamteiweiß im Serum des Hundes, die denen entsprachen, die MACGREGOR (87) und ARONSEN (6) fanden.

Die mit der Serumelektrophorese auf Zellulose-Azetat-Folie (ZAF) ermittelten Ergebnisse sind nicht ohne weiteres mit auf Filterpapierstreifen gewonnenen Werten zu vergleichen.

Untersuchungen von ORIOL-BOSCH (108) ergaben, daß für normale Seren nach der Elektrophorese auf ZAF der Albuminwert höher und der  $\gamma$ -Globulinwert niedriger ist als auf Filterpapier. Auch bei Seren mit pathologischer Zusammensetzung liegen die Albuminwerte immer höher, wenn ZAF als Trägermedium benutzt wird. Für die Unterschiede zwischen ZAF und Filterpapier bei den Globulinfractionen

---

<sup>1)</sup> Boehringer-Mannheim G.m.b.H., Persönl. Mitteilung

krankhaft veränderter Seren fehlen größere Vergleichsreihen für die einzelnen Krankheitsbilder.

In der Literatur befinden sich keine Angaben über die elektrophoretische Auftrennung von Tierseren auf Zellulose-Azetat-Folie. Es wurde daher eine Bestimmung der elektrophoretisch trennbaren Fraktionen im Serum unter Verwendung von ZAF als Trägermedium bei 22 Hunden vorgenommen.

Ein Vergleich der mit dieser Methode gefundenen Normalwerte mit den durch Papierelektrophorese von ARONSEN (6) an 71 Hunden ermittelten Mittelwerten ergibt eine weitgehende Übereinstimmung für das Albumin, die  $\alpha_1$ -Globuline und die  $\gamma$ -Globuline. Die ZAF-Werte für die  $\alpha_2$ -Globuline liegen um etwa 0,25 g/100 ml unter denen, die ARONSEN fand, während die  $\beta$ -Globuline um etwa 0,55 g/100 ml höher sind als bei jenem. Die  $\beta_1$ -Fraktion stellt mit 0,27 g pro 100 ml etwa den Differenzbetrag zwischen den beiden Werten für die  $\alpha_2$ -Globuline dar, so daß man annehmen kann, daß die bei Anwendung von ZAF bei den  $\beta$ -Globulinen gefundene Fraktion bei der Papierelektrophorese mit den  $\alpha_2$ -Globulinen wandert. Somit würde sich auch die Differenz für die mit den verschiedenen Methoden ermittelten Werte für die  $\beta$ -Globuline von 0,55 auf 0,30 g/100 ml vermindern.

Die einzelnen Fraktionen wiesen bei den hier beschriebenen Untersuchungen recht starke Schwankungen um den Mittelwert auf. Dies wurde auch von PEZOLD (111) bei einer Untersuchungsreihe von 25 Hunden beobachtet.

## II. Auswertung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse nach der Choledochusligatur

### 1. Bilirubin

Das auffallendste Zeichen für eine Obstruktion der Gallenwege ist der Ikterus. Seine Entstehungsbedingungen und -mechanismen sind viel diskutiert worden. Aus den Untersuchungen von SNELL et al. (127), FERGUSON (41), CARR und FOOTE (20) und ALICAN und HARDY (3) an Hunden und von CANTAROW und STEWART (19) an Katzen geht hervor, daß innerhalb von sechs bis zwölf Tagen nach der Unterbindung des Ductus choledochus der Gesamtbilirubinspiegel im Serum einen höchsten Wert erreicht und dann ohne Aufhebung der Abflußbehinderung wieder zu sinken beginnt. ARONSEN (6), der die umfangreichsten Untersuchungen durchführte, gibt als mittleren Höchstwert von 70 Hunden 3,35 mg/100 ml an (Streubreite von 0,80 bis 15,0 mg pro 100 ml). Der beschriebene Verlauf stellt nach CAMERON et al. (18) jedoch nur eine Möglichkeit dar. Sie fanden eine zweite Gruppe von Hunden, deren Bilirubinspiegel langsamer anstieg und der bei einem Höchstwert stehenblieb. Eine dritte Gruppe zeigte ein fortschreitendes Ansteigen des Bilirubinspiegels mit letalem Ausgang. Der Hund besitzt nach denselben Untersuchungen (CAMERON et al.) eine hohe renale Clearance für Bilirubin. Es werden nur die mono- und diglukuronierten Formen - nach SCHMID (122) das "direkte" Bilirubin - ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration (46), wobei aber offenbar nur eine kleine Fraktion des konjugierten Serumbilirubins filtriert werden kann. Diese ist an eine nicht dem Albumin zugehörige Plasmakomponente von niedrigem Molekulargewicht gebunden und

wandert bei der Elektrophorese mit der  $\alpha$ - und der  $\beta$ -Globulinfraktion (47).

Die hohe renale Clearance ermöglicht es dem Tier, den Serumbilirubinspiegel beim Verschlußikterus auf einem konstanten Wert zu halten, der durch die Syntheserate einerseits und die Ausscheidungsrate andererseits bestimmt wird. Da die renal ausgeschiedene Bilirubinmenge kurze Zeit nach dem Verschluß der Gallengänge noch gering ist, resultiert daraus initial ein hoher, später ein niedrigerer Serumbilirubinspiegel.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Einzelwerte für das Serumbilirubin ermittelt, die nach 13 bis 69 Tage dauerndem Gallengangsverschluß bestanden, ohne daß zwischendurch Kontrollen vorgenommen wurden. Es konnte eine Übereinstimmung mit den geschilderten Ergebnissen aus der Literatur festgestellt werden. Bei neun von vierzehn Hunden ergaben sich Werte, die eindeutig für das Vorliegen eines Choledochusverschlusses sprachen.

Bei den Grenzwerten von 0,84 bzw. 0,85 mg/100 ml (Hunde Nr. 310 und 308) konnte der vollständige Verschluß der abführenden Gallenwege durch die Sektion gesichert werden. Der Bilirubinspiegel von 0,55 mg/100 ml (Hund Nr. 316) ließ sich durch eine unvollständige Unterbindung der Gallengänge erklären; denn nach Relaparotomie und Ligatur eines aberrierenden Gallengefäßes traten stark erhöhte Bilirubinwerte auf. Der Hund Nr. 303, bei dessen Sektion eine hochgradige Stenose des Ductus choledochus festgestellt wurde, wies dementsprechend auch einen nur leicht erhöhten Bilirubinwert auf. Es lag hier offenbar eine spontane Rekanalisation des Ductus choledochus vor (vgl. SNELL et al. (127) und CAMERON und OAKLEY (16)). Auch für den Hund Nr. 306 mit nur geringfügiger Erhöhung des Serumbilirubins muß - da keine Sektion erfolgte -

ein partieller Verschluß der extrahepatischen Gallenwege angenommen werden.

## 2. Gesamteiweiß und Elektrophorese

Die Leber nimmt im Stoffwechsel der Serumproteine eine wichtige Rolle ein. Sie gilt als Synthese- und Abbauorgan für das Albumin und die Mehrzahl der Globuline (150, 96, 114). Die  $\gamma$ -Globuline werden nicht von ihr gebildet. Sie entstehen im retikulo-endothelialen System. An ihrem Abbau scheint aber die Leber auch beteiligt zu sein (89). Schwerere Störungen der Leberfunktion führen zu Veränderungen in der Serumeiweißzusammensetzung, während leichtere nur die Reservekapazität der Leber beeinträchtigen (150).

Das Gesamteiweiß im Serum wird beim Verschlußikterus weitgehend unverändert gefunden (13, 44, 87, 123, 144). Erst im Stadium der Leberzirrhose sinkt der Gesamteiweißspiegel im Serum.

Der hier dargelegte Mittelwert nach dem Verschluß (S. 19) liegt um 0,17 g/100 ml höher als das Mittel der Normalwerte bei relativ groben individuellen Schwankungen. Es fand sich in der überwiegenden Zahl eine Zunahme des Gesamteiweißes zwischen 0,05 und 1,15 g/100 ml. Für die Dauer des Verschlußikterus charakteristische Unterschiede bestanden dabei nicht (Abb. 3 a, S. 20).

Die Zunahme anstelle einer Konstanz des Gesamteiweißspiegels läßt sich dadurch erklären, daß die Versuchstiere noch sehr jung waren und daß sich die Versuche zum Teil über eine lange Zeit während der Wachstumsperiode der Tiere erstreckten. Während für das wachsende Tier, insbesondere den Hund, in der Literatur bisher keine Ergebnisse darüber vorliegen, kennt man doch die Veränderungen der Serumproteine in der Wachstumsperiode

beim Menschen: Die Gesamtproteine im Serum erreichen ungefähr im fünften Lebensjahr die Werte des Erwachsenen. Bei der elektrophoretischen Verteilung der Serumproteine erfolgt die Angleichung an die Werte des Erwachsenen bereits im zweiten Lebensjahr (39).

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine (Abb. 3 b-g, S. 20 ff.) ergab eine Albuminverminderung, wie sie auch MACGREGOR (87) und ARONSEN (6) beschrieben. Die  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Globuline blieben unverändert. Eine leichte Zunahme ließ sich bei den  $\alpha_2$ -Globulinen nachweisen. Den Hauptanteil an der Vermehrung des Gesamteiweißes trugen die  $\beta_3$ - und die  $\gamma$ -Globuline.

Die für die Albuminverminderung verantwortlichen Mechanismen sind erst teilweise geklärt. Sie werden von WUHRMANN und MÄRKI (1507 in einer wechselnden Beteiligung von Synthese- und Verteilungsstörung, sowie im Albuminverlust und in einer eventuellen Reduktion im Rahmen des einfach-inversen Albumin-Globulinverhaltens gesehen (149)). Die Reduktion der Syntheserate für Albumin wurde von mehreren Autoren beschrieben (36, 112, 131, 137, 146). Beim Menschen ergaben elektrophoretische Untersuchungen beim Verschlußikterus ebenfalls ein Absinken des Albumins und eine Vermehrung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline (37, 38, 113, 123, 144); eine  $\gamma$ -Globulinvermehrung tritt erst bei einem länger dauernden Verschlußikterus in Erscheinung (38, 116). Die Ursache für die Vermehrung des  $\gamma$ -Globulinspiegels, die mit dem Grad der Leberparenchymschädigung parallel läuft, wird in einer Synthesesteigerung in den extrahepatischen Serumproteinsynthesestätten und zusätzlich in einer Abbauehemmung der  $\gamma$ -Globuline in der Leber vermutet (88, 89).

Die Ursache für die unmittelbar postoperativ auftretende

$\alpha_2$ -Globulinvermehrung wird von ARONSEN (6) in einer unspezifischen Zunahme des Haptoglobins als Antwort auf das Operationstrauma angesehen (84, 125). Diese Haptoglobulinvermehrung geht im Laufe von einigen Wochen zurück. Spätere  $\alpha_2$ -Globulinerhöhungen können durch eine Cholangitis bedingt sein (35, 150). Ein Anhalt dafür, daß eine Vermehrung der Lipoproteine die  $\alpha_2$ -Globulinerhöhung bedingt (99, 111), fand sich bei ARONSEN nicht. ARONSEN sah außerdem, übereinstimmend mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Versuche, eine kontinuierliche Zunahme der  $\beta$ - und der  $\gamma$ -Globuline.

### III. Auswertung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse nach Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus

Zwischen dem Blut- und dem Lymphgefäßsystem bestehen enge Beziehungen (152). Die Proteine der Lymphe stammen aus dem Blutplasma und gelangen durch die Kapillarwände in die Lymphflüssigkeit (98, 142). Aus diesem Grunde besitzen Plasma und Lymphe eine ähnliche Zusammensetzung (4, 5, 11, 42), jedoch ist der Proteingehalt der Lymphe etwas geringer. Die elektrophoretische Auftrennung der Lymphproteine ergibt einen unbedeutend höheren Prozentsatz an Albumin, während die Globuline etwa eine gleiche Verteilung aufweisen wie im Plasma (4).

Bei der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe nach außen im Sinne einer Lymphfistel stellten GLENNI et al. (49) fest, daß der Gesamteiweißspiegel im Blutserum der von ihnen untersuchten Hunde fortschreitend abfiel und nach drei bis acht Tagen Werte erreichte, die die Hälfte bis zwei Drittel des Ausgangswertes betrug. Der Protein-

spiegel der Ductus-thoracicus-Lymphe verringerte sich um etwa den gleichen Betrag. Da jedoch die Lymphe einen geringeren Ausgangswert aufwies, war hier der Abfall, prozentual gesehen, größer. Gleichartige Beobachtungen machten DUMONT et al. (30) beim Menschen. Sie untersuchten bei zehn Patienten besonders die - Globulinfraction in Serum und Lymphe und stellten bei chronischer Ableitung der Lymphe nach außen eine prozentual stärkere Reduzierung der  $\gamma$ -Globuline als des Gesamteiweißes fest. Diese Experimente wurden bezüglich des Proteinverlustes aus dem Blutserum von DE BENEDETTI et al. (25) und von ABSOLON et al. (2) bestätigt. Um die bei länger dauerndem Lymphabfluß aus einer Ductus-thoracicus-Fistel im Wasser- und Elektrolythaushalt auftretenden Störungen zu umgehen, leitete KOLMEN (70) bei zehn Hunden die aus der Fistel fließende Lymphe in den Oesophagus zurück. Die von ihm gemachten Beobachtungen wichen bezüglich des Verhaltens der Serumproteine nicht von den Beobachtungen GLENNs et al. (49) ab; d. h. der Serumproteinspiegel senkte sich im Laufe von fünf Tagen um etwa 1,40 g/100 ml. In Bezug auf die Proteine der Lymphe machte KOLMEN andere Beobachtungen: der Proteinspiegel in der Lymphe blieb während der ersten drei Tage des fünftägigen Beobachtungszeitraumes nahezu konstant und begann erst danach um einen geringen Betrag zu sinken.

Mit der Rückführung der Lymphe in den Verdauungstrakt hatte KOLMEN ein Krankheitsbild kopiert, das lange Zeit als "essentielle Hypoproteinämie" bekannt war und dessen Entstehungsmechanismus durch GORDON (52) mit Hilfe von PVP J<sup>131</sup> und WALDMANN (141) durch Cr<sup>51</sup>-markiertes Albumin näher erforscht wurde. Es konnte auf eine vermehrte Ausscheidung von Serumproteinen in den Magen-Darmkanal zurückgeführt werden.

Den vielen verschiedenen Grundkrankheiten der "essentiellen Hypoproteinämie" ist das Symptomenbild des "enteralen Proteinverlust-Syndroms" gemeinsam. Neben entzündlichen Prozessen, Schleimhautatrophien und Tumoren des Magen-Darmkanals (8, 21, 28, 52, 60, 85, 109, 126) kommen als Ursache des enteralen Proteinverlust-Syndroms vor allem solche Prozesse in Frage, die mit Veränderungen im Lymphgefäßsystem des Magen-Darmkanals einhergehen (7, 8, 24, 28, 52, 63, 104, 106, 126, 129, 151). Es wird angenommen, daß die Serumproteine nicht direkt aus der Blutbahn, sondern aus den Lymphgefäßen in den Magen-Darmtrakt übertreten (60, 91, 107).

Bei dem als enterales Proteinverlust-Syndrom zusammengefaßten Krankheitsbild steht die Hypoproteinämie im Vordergrund; sie kann extreme Werte erreichen (59, 150).

Während verschiedene Untersucher besonderen Wert auf den Albuminverlust (100) oder auf den Verlust an  $\gamma$ -Globulinen (10) legen, betont HITZIG (59), daß eine gleichmäßige Verminderung aller Proteinfractionen stattfindet. In der relativen Verteilung in der Elektrophorese fanden WUHRMANN und MÄRKI (150) eine Verminderung der Albuminfraction, eine leichte Vermehrung der  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Globuline und eine stärkere der  $\gamma$ -Globuline. Von anderen Untersuchern wurden die  $\gamma$ -Globuline relativ und absolut vermehrt gefunden. Außerdem kann eine hochgradige Verminderung des Plasmaalbuminpools und des gesamten austauschbaren Albumins nachgewiesen werden (21).

## 1. Gesamteiweiß und Elektrophorese

In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Versuche KOLMENS (70) in einer Modifikation nach McKNEALLY et al. (94) wiederholt, die Versuchstiere jedoch über eine län-

gere Zeit beobachtet. Außerdem wurde vorher eine Unterbindung der extrahepatischen Gallenwege vorgenommen.

Bei einem Hund (Nr. 3 0 2 ) gelang die Unterbindung des Ductus choledochus nicht (vgl. S. 25). Er wurde bei der Sektion offen gefunden. Trotzdem wurde bei diesem Tier eine indirekte Ductus-thoracicus-Oesophagus-Anastomose angelegt. Es ergab sich so die Möglichkeit, an einem Tier die blutchemischen Veränderungen bei lympho-digestivem Shunt zu betrachten, ohne die durch den Verschluß-ikterus verursachte Dysproteinämie mit in Erwägung ziehen zu müssen.

Während KOLMEN (70) in seinen kurzdauernden Versuchen eine relativ rasche Verminderung des Gesamteiweißes im Serum beobachtete, erfolgte hier diese Verminderung protrahiert. Sie dauerte bis zum 33. postoperativen Tag. Der bis zum 42. Tag bestehende gleichbleibende Serumproteinspiegel ist Ausdruck eines neuen "steady state" im Fließgleichgewicht von Proteinsynthese und -abbau (59). Nach dem 42. Tag trat dann ein Verschluß der Anastomose ein, denn am 56. Tag hatte sich der Gesamteiweißspiegel wieder normalisiert (Abb. 4, S. 26). Der Verschluß der Anastomose erfolgte durch eine narbige Striktur in der Oesophaguswand. Die Sektion erfolgte am 224. Tag nach dem Anlegen der Anastomose. Das Tier befand sich bis zu diesem Tag in einem guten Allgemeinzustand und entwickelte sich normal.

Die Ergebnisse der Serumelektrophoresen waren schwieriger zu beurteilen. Zunächst schien das Verhalten des Albuminspiegels zu dem auf S. 49 Gesagten im Gegensatz zu stehen. Denn nach kurzdauerndem starkem Sinken des Albuminspiegels erfolgte ein Wiederansteigen bereits vor dem Verschluß der Anastomose, dem erneut ein Albumin-

verlust folgte. Wie jedoch bereits ausgeführt wurde, befinden sich das Serumalbumin und die -globuline in einer Art Fließgleichgewicht. So wird in diesem Falle die postoperative Zunahme der  $\alpha_2$ -Globuline zu dem starken Sinken des Albumins beigetragen haben (Abb. 4, S. 26) und der Wiederanstieg des Albumins wird durch das gleichzeitige Zurückgehen des  $\alpha_2$ -Globulinspiegels unterstützt worden sein. (Das postoperative Ansteigen der  $\alpha_2$ -Globuline war wiederum durch das operative Trauma verursacht worden (84, 125), vgl. S. 47).

Daß der Albuminspiegel sich nach dem Verschluß der Anastomose und damit nach Beendigung des Proteinverlustes erst mit Verzögerung normalisierte, ist durch die größere Halbwertszeit des Albumins gegenüber den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globulinen erklärbar (112). Diese Globuline werden nach größeren Proteinverlusten schneller regeneriert (153). Dementsprechend stiegen nach dem Anastomosenschluß die  $\alpha$ - und die  $\beta$ -Globuline zunächst an und kehrten nach der Normalisierung des Albuminspiegels nach längerer Zeit wieder auf ihre Normwerte zurück.

Schon normalerweise besteht für einen Teil der Serumproteine ein enterohepatischer Kreislauf (9, 59, 90, 145). Diese Proteine werden in den Verdauungstrakt ausgeschieden und dort verdaut. Die dabei frei werdenden Aminosäuren werden gemeinsam mit den aus dem Nahrungsprotein stammenden Aminosäuren resorbiert. Sie gelangen über den Pfortader-Kreislauf zur Leber, die aus ihnen neue Proteine synthetisiert.

Beim enteralen Proteinverlust-Syndrom ist die Menge der über diesen enterohepatischen Kreislauf fließenden Proteine stark erhöht. Der Anteil, der reabsorbiert wird, ist um so größer, je höher die Proteinverlustquelle im

Verdauungstrakt liegt (60, 129). Die Reabsorption der Aminosäuren erfolgt nach HITZIG (59) anscheinend ohne begrenzenden Wert. Es resultiert daraus eine Hyperaminoazidämie (90). Durch den erhöhten Anfall an Aminosäuren ist die Leber imstande, mit Hilfe einer Steigerung ihrer Syntheseleistung den ständigen Proteinverlust in den Magen-Darmkanal auszugleichen. Der ständige Abstrom der Serumproteine aus dem Blutkreislauf erhöht die Umsatzrate des Eiweißes (59, 126) und ein neues Gleichgewicht stellt sich - bei einem erniedrigten Serumproteinspiegel - dann ein, wenn die Syntheserate und der Verlust in den Verdauungstrakt die gleiche Größenordnung besitzten.

Dies gilt für das lebergesunde Individuum (vgl. auch Hund Nr. 302, s. S. 49). Eine länger dauernde Cholestase beim Verschlußikterus führt jedoch zu Veränderungen im Serumproteinstoffwechsel. Die Fähigkeit der Leber zur vermehrten Synthese der Bluteiweißkörper ist mehr oder weniger eingeschränkt, wobei der Grad der Einschränkung unter anderem von der Dauer des Verschlusses abhängig ist.

Bei kurzfristig bestehendem Verschlußikterus stellt sich eine Veränderung von Proteingehalt und Menge der Ductus-thoracicus-Lymphe nicht ein (14, 115), jedoch bei der Leberzirrhose, wo die Rate des Lymphflusses und die Gesamteiweißkonzentration in der Lymphe erhöht sind. Die aufgrund der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe zu erwartenden Veränderungen im Serumeiweißbild müßten deshalb beim lebergeschädigten Tier schwerwiegender sein als beim gesunden.

Die Beurteilung der Veränderungen in den Serumproteinen ist natürlich durch die Überlagerung von Gallenwegserkrankung und Lymphdrainage erschwert. Bei den Tieren

der hier geschilderten Untersuchungen lagen außerdem stärkere individuelle Unterschiede vor, die bedingt waren durch 1. Alter und Gewicht der Tiere, 2. unterschiedliche Dauer des Verschlußikterus, 3. unterschiedliche Überlebenszeit und 4. zum Teil fehlende Kontrollmöglichkeit am anatomischen Substrat mittels der Sektion. Es soll deshalb in den folgenden Ausführungen versucht werden, typische Veränderungen in den Proteinfractionen herauszuarbeiten und sie am Einzelschicksal der Tiere zu erläutern.

#### a) Gesamteiweiß im Serum

Anhand theoretischer Erwägungen (S. 48) und am Beispiel des Hundes Nr. 302 (S. 50) ist gezeigt worden, daß ein nach der Anastomosenoperation sinkender Gesamteiweißspiegel als Index für eine funktionstüchtige Anastomose zu gelten hat. Hat der Gesamteiweißspiegel einen gewissen - individuell variierenden - Wert erreicht, so kann es zu einem Gleichgewicht zwischen intestinale Proteinabbau und der Proteinsynthese kommen. Ein postoperativ primär ansteigender Gesamteiweißspiegel spricht demnach dafür, daß die Anastomose schon zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme wieder verschlossen war. Dies mußte für die Tiere Nr. 303, 319, und 313 angenommen werden. Hingegen fanden sich - wie erwartet - bei den Hunden Nr. 305, 307, 308, 315 und 317 zunächst sinkende Gesamteiweißspiegel.

Am interessantesten für die Diskussion sind die Tiere Nr. 307 und 308 (Abb. 5 und 6, S. 28 u. 30), weil bei ihnen fast gleiche Ausgangsbedingungen bezüglich Alter, Größe und Abstand zwischen beiden Operationen vorlagen. So fand sich auch eine gleiche Reaktion nach dem Anlegen

der Anastomose: Von einzelnen Schwankungen nach oben unterbrochen sank der Gesamteiweißspiegel im Serum der beiden Hunde kontinuierlich ab. Dieses Sinken erfolgte bis ca. 60 Tage nach der Anastomosenoperation relativ langsam und geringer als bei dem Vergleichstier Nr. 302. Von dann ab trat jedoch ein rapider Sturz ein. Kurz vor dem Tod der Tiere kam es zu leichtem Wiederansteigen des Gesamteiweißes. Beide Tiere wiesen stark ausgeprägte Leberzirrhosen auf (57). Bei der Sektion war bei Nr. 307 die Vena jugularis durch ein Fibrinorganisationsprodukt verschlossen, dessen Alter durch den Pathologen auf zwei bis drei Wochen festgelegt wurde. Das stand in Einklang mit einem Gesamteiweißanstieg nach dem 82. postoperativen Tag. Bei Nr. 308 fand sich die Anastomose offen. Für die bei diesem Tier prä mortal eingetretene - gegenüber Nr. 307 geringe - Gesamteiweißvermehrung bestand keine faßbare Erklärungsmöglichkeit.

Die durch die Cholestase geschädigte Leber schien also bei beiden Tieren die durch die Anastomose verursachte erhöhte Eiweißumsatzrate (59, 126) noch einige Zeit bewältigen zu können. Im Laufe der Zeit kam es jedoch - bedingt durch das Fortschreiten der Umbauprozesse in der Leber - zur Dekompensation und somit zum rapiden Absinken des Serum eiweißes. Es bildete sich die bei der Leberzirrhose bekannte Hypoproteinämie aus.

Der Hund Nr. 315 (Abb 9, S. 32) wurde nicht seziiert. Er überlebte die Anastomosenoperation nur neun Tage. Am 8. Tag post operationem war das Gesamteiweiß im Serum gegenüber dem Tag der Anastomosenbildung stark vermindert. Im Zusammenhang mit den Veränderungen in den Proteinfractionen sprach das für das Vorliegen einer funktions-tüchtigen Anastomose.

Bei dem Hund Nr. 305 (Abb. 7, S. 33) scheint die Anastomose nur für kurze Zeit offen gewesen zu sein. Hier stieg nämlich nach sieben Tagen der Gesamteiweißspiegel im Serum wieder an. Eine sichere Bestätigung dieser Annahme durch die Sektion war nicht möglich. Der Hund wurde bis zum 81. postoperativen Tag beobachtet und befand sich in gutem Zustand. Bei ihm war unter Umständen eine spontane Rekanalisation des Ductus choledochus eingetreten (16, 136).

Auch das Tier Nr. 317 (Abb. 8, S. 33) hatte nur vorübergehend eine offene Anastomose. Ein kontinuierliches Absinken des Gesamteiweißspiegels im Serum konnte bis zum 14. postoperativen Tag beobachtet werden. Ob das Verweilen des Gesamteiweißspiegels bis zum 26. Tag beim gleichen Wert Ausdruck eines "steady state" ist oder als Verschlusszeichen gewertet werden kann, ist nicht sicher zu entscheiden. Das Verhalten des Albumins (s. S. 33) spricht für einen Verschluss nach dem 14. postoperativen Tag, das der  $\gamma$ -Globuline für den Verschluss nach dem 26. Tag. Die Vena jugularis wurde 55 Tage post operationem durch einen organisierten Fibrinpropf verschlossen gefunden. Die anderen drei Tiere ließen - wie auf S. 53 beschrieben - postoperativ sinkende Gesamteiweißspiegel vermissen. Der Verschluss der Anastomose ließ sich bei dem Hund Nr. 303 durch die Sektion objektivieren, die 211 Tage post operationem erfolgte. Dabei wurde eine vollständige Verlegung der implantierten Vena jugularis durch ein Fibrinorganisationsat vorgefunden. Die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Schwankungen des Gesamteiweißspiegels (Abb. 12, S. 36) sind dadurch bedingt, daß bei diesem Tier kein vollständiger Verschluss, sondern nur eine hochgradige Stenose des Ductus choledochus nachweisbar war. ARONSEN (6) fand ein gleiches Verhalten bei Hunden mit 28 Tage

dauerndem Verschuß des Ductus choledochus nach vollständiger Lösung des Verschlusses. Veränderungen der Serumproteinspiegel bei diesem Tier vom 162. postoperativen Tag an sind durch eine Gravidität bedingt (116).

Auch bei dem kleinen und sehr jungen Hund Nr. 319, der sehr heftig auf die gegenüber den anderen Tieren nur kurzfristige Cholestase reagierte, konnte der Verschuß der Anastomose durch eine strahlige Narbe an der Oesophagusschleimhaut gefunden werden. Das starke postoperative Ansteigen des Gesamteiweißspiegels (Abb. 11, S. 35) wurde durch eine Vermehrung der  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Globuline hervorgerufen, vielleicht als Folge des Operationstrauma (84, 125). Beim Fortschreiten des zirrhotischen Prozesses in der Leber kam es wieder zum Absinken des Gesamteiweißes.

Der Hund Nr. 313 verstarb neun Tage post operationem; hier war die Beurteilung des Zustandes der Anastomose schwieriger, weil keine Sektion erfolgte. Doch nach dem Verhalten des Gesamteiweißes (Abb. 10, S. 35) scheint auch hier die Annahme berechtigt zu sein, daß die Anastomose vor der ersten Blutentnahme am achten postoperativen Tag verschlossen gewesen ist. Ein Teil des hohen Gesamteiweißanstieges wurde durch die  $\alpha_2$ -Globuline verursacht (s. S. 59).

#### b) Albumin

Bei den fünf Hunden mit postoperativem Sinken des Gesamteiweißspiegels (Nr. 305, 307, 308, 315, 317) verminderte sich zunächst auch das Albumin. Der Albuminverlust im ersten postoperativen Intervall war oft absolut (in g/100 ml gemessen) größer als die absolute Gesamteiweiß-

verminderung, was auf zusätzliche Wechselwirkungen zwischen dem Albumin und den Globulinen, insbesondere dem  $\alpha_2$ -Globulin, zurückzuführen ist. Eine strenge Parallelität zwischen dem Gesamteiweiß- und dem Albuminspiegel konnte im späteren Verlauf nicht gefunden werden.

So trat zum Beispiel bei dem Hund Nr. 317 (Abb. 8, S. 33) bereits nach dem 14. postoperativen Tag eine Erhöhung des Albuminspiegels ein, während der Gesamteiweißspiegel noch bis zum 26. Tag niedrig blieb und erst danach anstieg.

In anderen Fällen (Nr. 307 und Nr. 308, Abb. 5 und 6, S. 28 und 30) kam es im weiteren Verlauf zu kurzfristigen Remissionen des Albuminspiegels, ohne daß sich entsprechende Veränderungen am Gesamteiweißspiegel zeigten. In allen Fällen können auch für diese Ereignisse Wechselwirkungen zwischen dem Serumalbumin und den globulinen im Sinne des einseitig-inversen Albumin-Globulinverhaltens nach WUHRMANN (149) verantwortlich gemacht werden. An den Tieren Nr. 307, 308 und 317 ließ sich jedoch im Gesamtverlauf eine fortschreitende Abnahme des Serumalbumins demonstrieren, deren Ursache sicherlich zum Teil in der beginnenden Leberzirrhose zu suchen ist.

Die Albuminspiegel der drei Hunde mit postoperativen Gesamteiweißspiegel-Anstiegen verliefen unterschiedlich: Einen starken Albuminverlust wies Nr. 303 in den ersten sieben postoperativen Tagen auf. Er ist ebenfalls als reaktive Albuminreduktion bei gleichzeitigem  $\alpha_2$ -Globulinanstieg zu verstehen (Abb. 12, S. 36). Die später erfolgten Schwankungen des Albuminspiegels können nicht mehr unmittelbar als Folge des operativen Eingriffes und aus den obengenannten Gründen als Folge einer eventuellen Lymphdrainage angesehen werden.

Bei den Tieren Nr. 313 und 319 blieb der Albuminspiegel

in der ersten postoperativen Phase konstant. Er nahm bei Nr. 319 später etwas zu unter gleichzeitigen starken Globulinveränderungen (Abb. 10 und 11, S. 35).

### c) Globuline

#### $\alpha$ -Globuline:

Unabhängig vom Erfolg der Anastomosenoperation, d. h. von der Funktion der Anastomose erreichten die  $\alpha$ -Globuline bei fünf der acht Tiere nach der Operation stark erhöhte Werte, kehrten nach kürzerer Zeit jedoch wieder zu ihren Ausgangswerten zurück. Der Anstieg erfolgte vorwiegend durch Zunahme der  $\alpha_2$ -Globuline. Bei einem Hund (Nr. 308) stiegen die  $\alpha_2$ -Globuline nur mäßig an, bei zwei anderen (Nr. 317 und 307) sanken sie sogar ab. Diese beiden Hunde wiesen allerdings auch höhere Ausgangswerte für die  $\alpha_1$ -Globuline auf (Nr. 317 besonders für die  $\alpha_1$ -Globuline, Nr. 307 für die  $\alpha_2$ -Globuline).

Diese Reaktion der  $\alpha$ -Globuline ist bereits bei den Eiweißveränderungen nach der Choledochusligatur beschrieben worden (S. 47). Sie kann auf das Operationstrauma bezogen werden (84, 125).

Ein so starkes Ansteigen der  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Globuline wie bei dem Hund Nr. 317 wird beim unkomplizierten Verschlußikterus im allgemeinen nicht gefunden (6). Es könnte sich hier um den Ausdruck einer entzündlichen Komplikation im Sinne einer Cholangitis oder um stärkere nekrotische Prozesse an der Leber handeln (37, 121). Der ungewöhnliche starke postoperative Anstieg der  $\alpha_2$ -Globuline bei dem Tier Nr. 313 ist ebenfalls nicht allein als traumatische Reaktion anzusehen, sondern als ein Hinweis darauf, daß auch hier zusätzlich eine schwere akut-entzündliche

Komplikation eingetreten ist (150), die zum Tode des Tieres führte.

Im späteren Verlauf verhielten sich die  $\alpha$ -Globuline uneinheitlich. Größere Schwankungen waren jedoch nicht zu verzeichnen. Es ist noch zu erwähnen, daß bei den Hunden Nr. 307 und 308 zum Zeitpunkt des starken Gesamteiweißverlustes auch in der  $\alpha$ -Globulinfraction eine stärkere Reduzierung eintrat.

#### $\beta$ -Globuline:

Während bei dem nicht ikterischen Vergleichstier Nr. 302 (S. 53) die  $\beta$ -Globuline nach der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe deutlich abnahmen und sich nach dem Verschluß der Anastomose erneut auf höhere Werte einstellten, konnte dies in so deutlicher Form bei keinem der anderen Versuchstiere mit Ductus-thoracicus-Oesophagus-Anastomosen beobachtet werden. Lediglich bei den Tieren Nr. 307 und 308 kam es im Laufe der langdauernden Lymphdrainage zu einer deutlichen Verminderung der  $\beta$ -Globuline, wie es auch für die  $\alpha$ -Globuline beschrieben wurde. Aufgrund der schweren Leberzirrhose, die beide Tiere bei der Sektion aufwiesen, muß als Ursache für diesen spät erfolgten Globulinverlust das beginnende Leberversagen angeschuldigt werden.

Bei fast allen anderen Tieren wurden die aufgrund des Verschlußikterus leicht erhöhten  $\beta$ -Globulinwerte (88, 89) durch den lympho-digestiven Shunt kaum verändert.

#### $\gamma$ -Globuline:

DUMONT et al. (30) haben bei Patienten mit erhöhten  $\gamma$ -Globulinspiegeln im Serum zeigen können, daß beim Anlegen einer Lymphfistel für mehrere Tage neben einer

Senkung des Gesamteiweißspiegels besonders eine stärkere Senkung des  $\gamma$ -Globulinspiegels erfolgt. TUNNER et al. (137) berichteten über eine Verminderung der immunologischen Aktivität im Serum nach längerer Lymphdrainage. Die bei den Lebererkrankungen vorzufindende Erhöhung des  $\gamma$ -Globulinspiegels wird zumindest zum Teil auf eine Abbaustörung extrahepatisch gebildeter Immunglobuline in der geschädigten Leber zurückgeführt (89). Damit stimmt auch die Beobachtung einer verlängerten Halbwertszeit der  $\gamma$ -Globuline bei der Leberzirrhose überein (112). Ist diese Hypothese richtig, so müßte man erwarten, daß bei lebergeschädigten Tieren mit einer Hypergammaglobulinämie die andauernde Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Magen-Darmtrakt zu einem Sinken des  $\gamma$ -Globulinspiegels im Serum führt oder jedenfalls ein weiteres Ansteigen verhindert, da der Abbau der  $\gamma$ -Globuline wie der der anderen Serumproteine dann vermehrt im Darm erfolgen kann.

Man findet bei dem Hund Nr. 317 (Abb. 8, S. 33) dieses Verhalten der  $\gamma$ -Globuline bestätigt. Ebenfalls sieht man dies bei dem Hund Nr. 305 (Abb. 7, S. 33) und bei Nr. 315 (Abb. 9, S. 32), wo es jedoch schwieriger zu beurteilen ist, da die Anastomose nur eine kurze Zeit offen war. Am interessantesten sind wiederum die Hunde Nr. 307 und 308 (Abb. 5 u. 6, S. 28 u. 30), weil sie an einem langanhaltenden Verschlußikterus litten und ihre Anastomosen lange Zeit durchgängig waren. Nr. 307 wies zu Beginn der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe einen stark erhöhten  $\gamma$ -Globulinspiegel auf. Er blieb nach der Lymphableitung zunächst konstant, stieg dann weiter an und fiel vom 42. bis zum 82. Tag fortlaufend ab. Nach dem Verschluß der Anastomose, der nach dem 82. Tag erfolgt

war, fand sich ein starkes Ansteigen der  $\gamma$ -Globulin - fraktion.

Nr. 308 zeigte wieder ein etwas anderes Verhalten. Er hatte zu Beginn der Lymphableitung einen normalen  $\gamma$ -Globulinwert. Nach recht starkem Anstieg kurz nach dem Anlegen der Anastomose sank der  $\gamma$ -Globulinspiegel wieder zu seinem Ausgangswert zurück und stieg dann langsam fortschreitend an. Dieser Anstieg war weitaus geringer, als man es nach dem morphologischen Befund der Leberzirrhose hätte erwarten müssen.

Bei dem lebergesunden Hund Nr. 302 (Abb. 4, S. 26) sah man während der Zeit der Lymphdrainage keine Veränderung des  $\gamma$ -Globulinspiegels. Diese Beobachtung hat jedoch nur geringe Aussagekraft, da man annehmen kann, daß die extrahepatischen  $\gamma$ -Globulinsyntheseorte auf den ständigen Verlust hin die Produktion kompensatorisch erhöhen. Eine Bestätigung dieser Annahme ergab sich daraus, daß längere Zeit nach dem Verschluß die  $\gamma$ -Globulinwerte dieses Hundes leicht erhöht waren.

Unter diesen Umständen ist auch das Verhalten des  $\gamma$ -Globulinspiegels bei dem Hund Nr. 319 (Abb. 11, s. 35) ein Beweis für den frühzeitigen Verschluß der Anastomose: Er stieg entsprechend der Dauer des Verschlußikterus fortschreitend an und erreichte im Laufe von wenigen Wochen hohe Werte.

Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß man zumindest bei chronischen Lebererkrankungen durch die Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Verdauungstrakt ein weiteres Ansteigen des  $\gamma$ -Globulinspiegels verzögern, den hohen  $\gamma$ -Globulinspiegel jedoch nicht dauerhaft senken kann. Therapeutische Konsequenzen bei Lebererkrankungen hat dies allerdings nicht.

## 2. Der Bilirubinspiegel im Serum als Kriterium für die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit der Anastomose

Die Versuche von WILLIAMS und DOOLING (146) sicherten im Wesentlichen die Erkenntnis, daß es möglich sei, durch eine Ductus-thoracicus-Oesophagus-Fistel beim ikterischen Tier den Bilirubinspiegel im Serum zu senken. Dies konnte an den Tieren der hier geschilderten Versuche bestätigt werden (Tab. 3, S. 39); es ergaben sich aber aus diesen Untersuchungen noch andere Gesichtspunkte.

Erwartungsgemäß ließ der als gesunde Tier angesehene Hund Nr. 302 mit normalem Serumbilirubinspiegel nach der erfolglosen Unterbindung des Ductus choledochus Veränderungen durch den lympho-digestiven Shunt vermissen (Abb. 4, S. 26).

Bei dem Tier Nr. 307 erfolgte postoperativ eine rasche Senkung des stark erhöhten Bilirubinspiegels innerhalb kurzer Zeit und im weiteren Verlauf sogar eine Normalisierung (Abb. 5, S. 28). Übereinstimmend mit WILLIAMS und DOOLING, bei denen zwei von neun Versuchstieren ein gleiches Verhalten gezeigt hatten, deren Anastomosen nach dreißig Tagen noch offen gefunden worden waren, konnte auch bei diesem Tier aus den Serumproteinveränderungen und durch die Sektion die über lange Zeit offene Anastomose nachgewiesen werden. Auch bei dem Hund Nr. 315 (Abb. 9, S. 22) bestätigte die innerhalb von sieben Tagen nach dem Anlegen der Anastomose erfolgte Senkung des Bilirubinspiegels die Annahme einer offenen Anastomose. Zu einer nicht so demonstrativen Verminderung des Gesamtbilirubins im Serum kam es bei Hund Nr. 308 (Abb. 6, S. 30), weil hier der Ausgangswert niedriger lag als bei

den anderen Tieren. Doch auch hier ergab sich bei offener Anastomose eine Normalisierung des primär erhöhten Serumbilirubinspiegels.

Während bei den bisher beschriebenen drei Hunden eine Funktion der Anastomose für längere Zeit bestand, wurde für den Hund Nr. 305 nach den Ergebnissen der Gesamteiweißbestimmungen und der Serumelektrophoresen ein Verschluß der Anastomose nach dem siebenten postoperativen Tag angenommen (Abb. 7, S. 33). Trotzdem sank bei diesem Tier der pathologisch erhöhte Serumbilirubinspiegel weiterhin ab. Er erreichte allerdings keine normalen Werte. Als Erklärung dafür dient eine mögliche spontane Rekanalisation des Ductus choledochus (16, 136); eine andere Erklärungsmöglichkeit besteht nicht.

Auch bei dem Hund Nr. 317 bestand keine Übereinstimmung im Verhalten der Serumproteine und des Serumbilirubins (Abb. 8, S. 33), denn die Verminderung des Serumbilirubinspiegels nach der Anastomosenbildung trat erst nach einem kurzfristigen weiteren Anstieg ein. Ebenso verzögerte sich der erwartete Wiederanstieg des Bilirubins nach dem vermuteten Verschluß der Anastomose.

Bei den Hunden Nr. 313 (Abb. 10, S. 35) und Nr. 303 (Abb. 12, S. 36) zeigte sich an den Bilirubinspiegeln die gestörte Funktion der Anastomose. Bei dem Hund Nr. 313 stieg das Serumbilirubin nach der - erfolglosen - Anastomosenoperation weiter an; bei Nr. 303 bestanden wegen einer teilweisen Rekanalisierung des Ductus choledochus schwankende, leicht erhöhte Serumbilirubinwerte.

Aus dem zunächst erfolgenden Sinken der Bilirubinwerte bei dem Hund Nr. 319 (Abb. 11, S. 35) hätte man schließen müssen, daß die Anastomose primär offen gewesen ist. Solche Schwankungen treten aber auch beim einfachen

Verschlußikterus auf (18, 20, 41, 135). Sie sind beim kurzfristig bestehenden Verschlußikterus durch eine Zunahme der Eliminationskapazität der Nieren für Bilirubin bedingt (18, s.S. 44). Da der Choledochusverschluß bei dem Hund Nr. 319 zum Zeitpunkt der Anastomosoperation erst dreizehn Tage bestand, ergibt sich für das eben beschriebene Verhalten diese Erklärung.

Es gelingt also, mit Hilfe der Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus den beim Verschlußikterus erhöhten Serumbilirubinspiegel zu senken. Daß er dabei - insbesondere beim Menschen (77, 132) - nicht immer auf einen normalen Wert zurückkehrt, kann man vielleicht darauf zurückführen, daß die Menge an Bilirubin, die mit der Lymphe in den Verdauungstrakt gelangt, zu gering ist:

Nimmt man für den Hund einen Lymphfluß im Ductus thoracicus von 700 ml/24 h (14) und einen Bilirubinspiegel in der Lymphe von 4,0 mg/100 ml an, so ergibt sich eine Menge von 28,0 mg Bilirubin, die in 24 Stunden in den Magendarmkanal gelangt. Dem steht eine Neubildung von rund 40,0 mg Bilirubin in 24 Stunden gegenüber. Die Ausscheidung über den Ductus thoracicus beträgt also etwa drei Viertel des neugebildeten Bilirubins. Da der Bilirubinspiegel in der Lymphe bei der Ableitung sinkt, nimmt die Menge des täglich in den Verdauungstrakt abgegebenen Bilirubins ab und die Gesamtausscheidung wird dementsprechend geringer. Das restliche Bilirubin müßte durch die Nieren eliminiert werden. Nach den Untersuchungen von FULOP et al. (47) und CAMERON et al. (17) ist es wahrscheinlich, daß dazu ein bestimmter hoher Plasmaspiegel notwendig ist; denn die durch die Nieren eliminierbare Fraktion

beträgt für den Hund nur etwa 1,6 Prozent, für den Menschen etwa 0,6 Prozent des diglukuronierten Serumbilirubins (47).

Für den Erfolg der Ableitung der Lymphe muß man weiterhin voraussetzen, daß das in den Verdauungstrakt gelangende Bilirubin nicht reabsorbiert wird. Nach WITH (147) wird per os verabreichtes Bilirubinglukuronid bei gesunden Normalpersonen zu hundert Prozent als fäkales Urobilino-gen wiedergefunden. Bei Gallestauung sollen diese Mengen prozentual wesentlich niedriger liegen. GILBERTSEN et al. (48), LESTER und SCHMID (80, 81, 82) und LESTER et al. (79) weisen auf eine Resorption aus dem Darm für das nicht konjugierte Bilirubin hin, während diese für das konjugierte Bilirubin nicht existieren soll. Da beim Verschlus-ikterus siebzig Prozent des Bilirubins oder mehr in glukuronierter Form vorliegen (18), wäre mit einer Reabsorption eines nur geringen Teils des Bilirubins zu rechnen, das mit der Lymphe in den Verdauungstrakt gelangt. Es ist allerdings bisher nicht bekannt, ob und in welcher Menge die Bilirubinglukuronide im Magen-Darmkanal aufgespalten werden.

Es kommt hinzu, daß in neuerer Zeit von CAMERON et al. bei Untersuchungen an Kindern mit einer Gallengangsatresie ((15a) und an Affen mit einem Verschlusikterus (17) festgestellt wurde, daß der tägliche Bilirubinumsatz mehrfach größer war als die geschätzte Bilirubinproduktion. Dies wurde von ihnen auf einen vermehrten Hämoglobinabbau zurückgeführt und die hohe Bilirubinkonzentration im Serum als kompensatorisch aufgefaßt, um das Gleichgewicht zwischen Produktion und Ausscheidung aufrecht-erhalten zu können.

Die Frage einer Ableitung der Lymphe beim ikterischen Individuum scheint somit - trotz des sichtbaren Absinkens des Bilirubinspiegels - doch noch recht problematisch zu sein. Es läßt sich nach dem eben Gesagten vermuten, daß durch die Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe in den Oesophagus nur erreicht wird, daß sich das Gleichgewicht zwischen Produktion und Ausscheidung von Bilirubin auf einem niedrigeren Serumspiegel einstellt als gewöhnlich beim Verschlußikterus. Beim Hund können sogar normale Werte erreicht werden, beim Menschen jedoch nicht. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß der Prozentsatz der Bilirubinfraktion, der durch die Nieren eliminiert werden kann, beim Hund höher liegt als beim Menschen (47).

#### IV. Ergebnisse der Anwendung des lympho-digestiven Shunts bei Kindern mit einer Gallengangsatresie

Die in den Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse sollten durch die Anwendung des lympho-digestiven Shunts bei zwei Kindern mit einer Gallengangsatresie unterstützt werden. Es gelang hier jedoch nicht, die Anastomosen über eine längere Zeit offenzuhalten.

##### Beobachtung I

Im Alter von sechs Wochen wurde bei dem Säugling M. H. durch eine Probelaparotomie eine Gallengangsatresie vom Typ IX diagnostiziert. Hierauf wurde im Alter von sechs Monaten eine direkte Implantation des Ductus thoracicus in den Oesophagus vorgenommen. Diese Anastomose war jedoch nur vier Tage suffizient (Krankenblatt Nr. 285/64, Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Direktor Professor Dr. med. A. Loeschke).

## Beobachtung II

Bei dem 1 3/12 Jahre alten Jungen R. K. (Krankenblatt Nr. 897/65, Städt. Kinderklinik Charlottenburg, Direktor Professor Dr. med. H. Wiesener), bei dem im Alter von neun Wochen durch eine Probelaparotomie eine inoperable Gallengangsatresie vom Typ IX festgestellt worden war, wurde eine Implantation der Vena jugularis interna in den Oesophagus zur Ableitung der Lymphe vorgenommen (Abb. 2, S. 9). Das Kind machte zum Zeitpunkt der Operation einen extrem dystrophen Gesamteindruck (Gewicht 5030 g), fiel aber besonders durch sein aufgetriebenes Abdomen auf. Fünf Zentimeter unter dem Rippenbogen war in der MCL eine derbe, nicht höckerige Leber zu tasten und eine bis ins kleine Becken reichende Milz. Es hatte sich vier Monate vor der Operation eine spontane Perforation einer Gallengangszyste nach außen ereignet.

An einer während der Operation durchgeführten Nadelbiopsie der Leber wurde die Diagnose: chronische eitrige Pericholangitis bei Gallengangsatresie gestellt (Nr. E 1419/66, Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin, Direktor Professor Dr. med. W. Maßhoff).

Der Verlauf nach der Operation wurde etwa ein Jahr lang mit Bestimmungen des Serumbilirubins, des Gesamteiweißes im Serum und der Serumelektrophorese verfolgt. Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgte mit dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren.

## Klinischer Verlauf

Nach anfänglich gutem postoperativem Verlauf ohne allgemeine Komplikationen entleerten sich am 6. Tag aus der Halswunde etwa 10 ml Flüssigkeit. Im Ausstrichpräparat waren Fettröpfchen zu erkennen, so daß angenommen wurde,

es handele sich bei dem Sekret um Lymphe. Nach Entfernung der Magensonde lief am 17. postoperativen Tag nach oraler Nahrungsaufnahme etwas flüssige Nahrung aus der Operationswunde. Nach dem Wiedereinlegen der Magensonde ließ die Sekretion der Wunde nach und sie heilte gut ab. Das Kind erholte sich, nahm an Gewicht zu, erlitt aber innerhalb eines Jahres nach der Operation zweimal akute Schübe einer chronischen Cholangitis, die auf antibiotische Therapie gut ansprachen.

Ein Jahr nach der Operation war das Kind geistig altersgemäß entwickelt und wies ein Gewicht von 9.400 g auf. Es bestand ein starker Verdinikterus, die Skleren, die Haut und die Zahnschmelz waren gelbgrün verfärbt. Die Leber stand nun acht Zentimeter unter dem Rippenbogen, die Milz reichte noch immer bis in das kleine Becken hinab.

Bei einer 66 Tage nach der Operation durchgeführten Oesophagoskopie war ein Lumen an der Stelle der Anastomosensbildung nicht mehr zu erkennen, so daß ein Verschuß der Anastomose sicher erschien.

Am 61. Tag wurde der Mageninhalt untersucht. Es fand sich dort kein Bilirubin. Im Stuhl war fünf Tage vorher Bilirubin nachgewiesen worden. Die weitere Kontrolle der Stühle auf Bilirubin ergab teils positive, teils negative Ergebnisse, wobei keine Beziehung zur Höhe des Bilirubinspiegels im Serum bestand.

Normalwerte für den Säugling sind bisher in der Literatur nur für Papierelektrophorese oder für freie Elektrophorese angegeben (150). Es wurden deshalb die mit Hilfe der Serum-elektrophorese auf Filterpapierstreifen in der Klinik ermittelten Daten übernommen. Nur die drei ersten Werte

(Abb. 13) sind bei Anwendung einer Zellulose-Azetat-Folie (ZAF) als Trägermedium gewonnen worden, da zu dieser Zeit in der Klinik keine Papierelektrophoresen durchgeführt werden konnten.

Nach den bisher geschilderten Tierversuchen spricht ein Absinken des Gesamteiweißspiegels für eine bestehende Funktion der Anastomose. Ein solches Absinken konnte bei dem Kind R.K. jedoch nur bis zum ersten Tag nach der Operation beobachtet werden. Unmittelbar danach stieg der Gesamteiweißspiegel im Serum an. Eine gleichzeitige Albuminverminderung wurde vermißt. Jedoch kam es bis zum 11. postoperativen Tag zu einer leichten Verminderung der  $\alpha_1$ - und der  $\beta$ -Globuline und zu einer auffälligen Verminderung der  $\gamma$ -Globuline, die von DUMONT et al. (30) bei der Ableitung der Lymphe leberzirrhotischer Patienten bereits beobachtet worden ist. Der Bilirubinspiegel blieb bis zum 11. Tag konstant und fiel dann bis zum 25. Tag ab. Aufgrund dieser Veränderungen und im Zusammenhang mit dem klinischen Bild muß man annehmen, daß die Anastomose bei diesem Kind zwischen dem 11. und dem 25. postoperativen Tag einen Verschuß erlitt.

Alle nachfolgenden Veränderungen im Serumeiweißbild und im Verhalten des Serumbilirubinspiegels (Abb. 13 a u. b, S. 70-71) können nicht mehr auf die Anastomosenfunktion bezogen werden, sondern müssen als Veränderungen aufgrund des fortschreitenden zirrhatischen Leberprozesses mit aufgesetzten pericholangitischen Schüben angesehen werden. Insbesondere die zunehmende  $\gamma$ -Globulinvermehrung und der im Gesamtverlauf erhöhte  $\alpha_2$ -Globulinspiegel (Abb. 13) bestätigen diese Annahme. Das starke Ansteigen des Serumbilirubinspiegels nach dem vermuteten Verschuß kann im Sinne eines rebound-Effektes aufgefaßt werden.

Kind R.K.

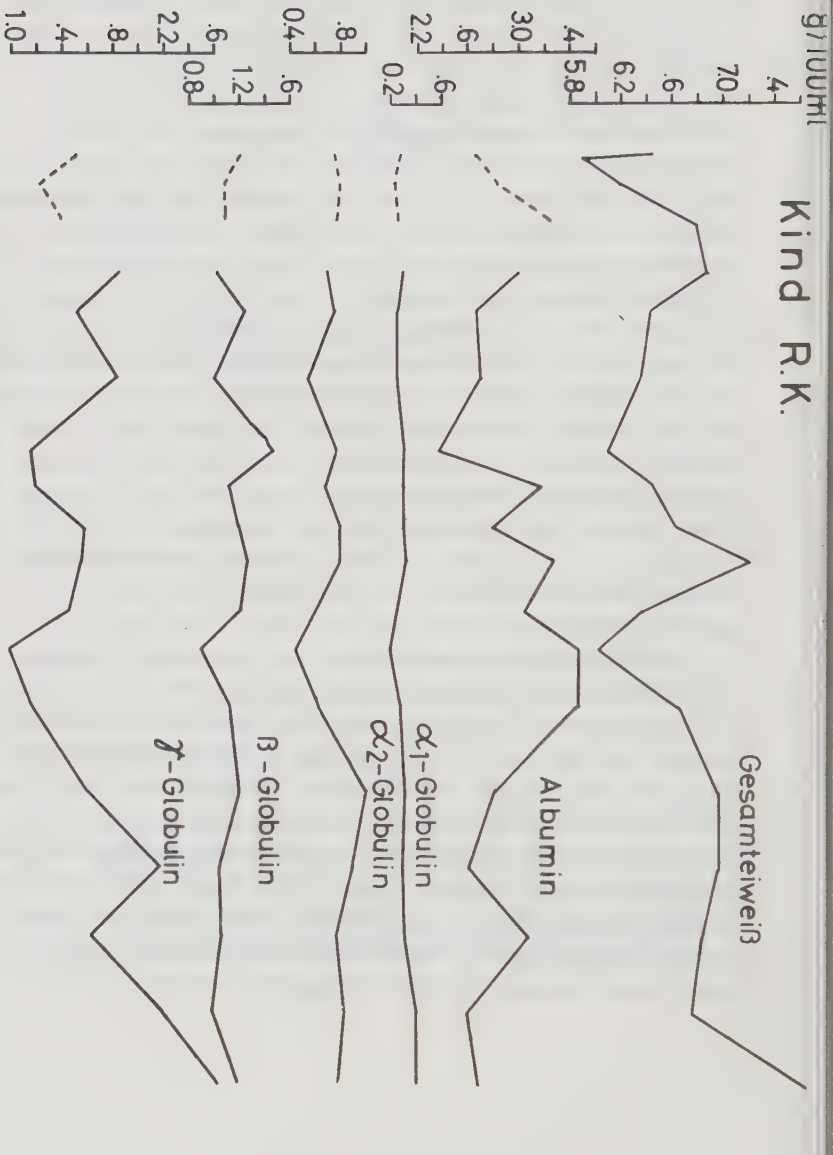
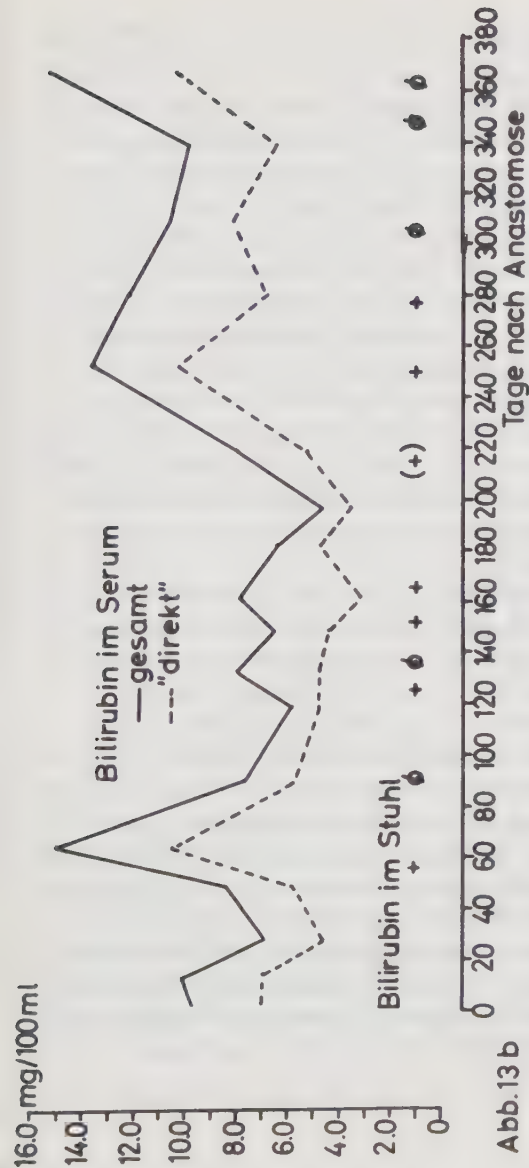


Abb.13a



Die später erfolgten Schwankungen des Serumbilirubinspiegels traten spontan auf. Stärker erniedrigte Bilirubinwerte fanden sich auch, nachdem bereits durch die Oesophagoskopie der Verschluß der Anastomose nachgewiesen worden war. Die von SURUGA et al. (132) mitgeteilten erniedrigten einzelnen Bilirubinwerte, die ein bis sieben Monate nach der Operation gefunden wurden, sind somit ebenfalls nicht unbedingt als Beweis dafür anzusehen, daß die Anastomosen bei den Kindern funktionierten, zumal von diesen Autoren in demselben Zeitraum keine Verminderungen der Gesamteiweißspiegel beobachtet wurden.

## E. S C H L U S S B E T R A C H T U N G

Die beim enteralen Proteinverlust-Syndrom beim Menschen beobachteten Veränderungen des Serumeiweißgehaltes und die hier mitgeteilten Tierversuche ließen erkennen, daß der Zustand eines ständigen "Verlustes" von Eiweiß in den Verdauungstrakt zwar mit dem Leben vereinbar ist, aber in den meisten Fällen eine starke Beeinträchtigung des Ernährungs- und Kräftezustandes hervorruft (57, 59). Bezüglich der Synthese der Serumproteine werden an die Leber erhöhte Anforderungen gestellt.

Da der länger dauernde Verschlúßikterus beim Hund zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung der Leberfunktion führte, konnte der durch die Ableitung der Lymphe in den Verdauungstrakt hervorgerufene Proteinverlust nach einiger Zeit von der cholestatisch geschädigten Leber nicht mehr ausgeglichen werden.

Auch zeigten die von SURUGA et al. (132) und von LANNON und OVENDALE (77) mitgeteilten Befunde, daß es nicht möglich ist, bei Kindern mit einer angeborenen Gallengangsatresie die erhöhten Serumbilirubinwerte durch die Ableitung der Lymphe aus dem Ductus thoracicus in den Oesophagus dauerhaft auf normale Werte zu senken. Sie erreichten meist beträchtliche Verminderungen des Bilirubinspiegels, jedoch keine Normalisierung. Eine absolut ausreichende lymphogene Bilirubinausscheidung beim Menschen kann deshalb nicht angenommen werden.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben bei Hunden mit einem Verschlúßikterus nach Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe mehrfach eine Normalisierung des Serumbilirubinspiegels, wie es auch von WILLIAMS und DOOLING (146) aufgrund ähnlicher Experimente berichtet wurde.

Der Erfolg der Operation wird jedoch dadurch in Frage gestellt, daß in den vorliegenden Untersuchungen im Gegensatz zu WILLIAMS und DOOLING das Fortschreiten der Leberzirrhose beim Hund nicht verhindert werden konnte. Die Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse liegt in einer längeren Versuchsdauer.

Es muß somit festgestellt werden, daß der Wert der von WILLIAMS und DOOLING (146) und von SURUGA et al. (132) vorgeschlagenen Operationsmethode für die Therapie der inoperablen Gallengangsatresie sehr zweifelhaft ist, da

1. es nur in einem kleineren Teil der Fälle gelingt, die Anastomosen auf die Dauer offenzuhalten,
2. schwere Störungen des Eiweißstoffwechsels zu erwarten sind,
3. keine ausreichende lymphogene Senkung des Serumbilirubinspiegels erzielt wird, und
4. aufgrund der elektrophoretischen und histologischen Untersuchungen (57) angenommen werden muß, daß die Fibrosierung der Leber durch einen derartigen Eingriff nicht aufgehalten werden kann.

#### F. Z U S A M M E N F A S S U N G

Eine neue operative Methode zur Therapie inoperabler angeborener Gallengangsatresien bei Kindern - die Anastomosierung des Ductus thoracicus mit dem Oesophagus zur Ableitung der Lymphe in den Verdauungstrakt - wurde in den vorliegenden Untersuchungen an Hunden erprobt. Von besonderem Interesse waren hierbei die Auswirkungen dieser Operation auf den Protein- und Bilirubingehalt des Serums.

In einer ersten Operation wurde bei 19 Hunden durch die Unterbindung der extrahepatischen Gallengänge ein Verschlusßikterus erzeugt. 13 bis 69 Tage danach erfolgte bei 15 dieser Tiere eine Anastomosierung des Ductus thoracicus mit dem Oesophagus unter Benutzung eines Stumpfes der Vena jugularis.

Es konnten danach folgende Beobachtungen angestellt werden:

1. Bei intakter Anastomosenfunktion kommt es zu einem Absinken des Gesamteiweißspiegels im Serum. Der Verschlusß der Anastomose wird von einem Wiederansteigen des Gesamteiweißspiegels begleitet. Der Gesamteiweißverlust stellt für den lebergeschädigten (ikterischen) Hund eine größere Belastung dar als für den gesunden.
2. Der Albumingehalt verläuft in den meisten Fällen mit dem Gesamteiweißgehalt parallel und der Verlust ist oft größer als der Gesamteiweißverlust im Serum.
3. Postoperativ kommt es zu einem vorübergehenden starken Ansteigen der  $\alpha_2$ -Globuline im Serum.
4. Das Verhalten der  $\beta$ -Globuline ist uncharakteristisch.
5. In einigen Fällen tritt eine Verminderung der  $\gamma$ -Globuline ein.
6. Der Bilirubingehalt im Serum, der beim Verschlusßikterus erhöht ist, wird durch die Ableitung der Lymphe vermindert und zum Teil normalisiert.
7. Das Auftreten einer Leberzirrhose und ihre Progression wird durch die Senkung des Bilirubingehaltes im Serum nicht verhindert.

Der Versuch einer langfristigen Lymphableitung bei zwei Kindern mit inoperablen Gallengangsatresien mißlang.

Aufgrund dieser Ergebnisse muß der Wert der neuen Operationsmethode als zweifelhaft angesehen werden. Ihre Anwendung zur Therapie inoperabler Gallengangsatresien bei Kindern kann nicht befürwortet werden.

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abdou, J.A., Reinhardt, W.C., und Tarver, H.: Plasma protein. III. Equilibrium between lymph and blood protein. *J. biol. Chem.* 194, 15, 1952.
2. Absolon, K.B., Rikkers, H., und Aust, J.R.: Thoracic duct lymph drainage in congenital biliary atresia. *Surg. Gynec. Obstet.* 120, 123, 1965.
3. Alican, F., und Hardy, J.D.: Lymphatic transport of bile pigments and alkaline phosphatase in experimental common duct obstruction. *Surgery* 52, 366, 1962.
4. Aresu, R., Liguori, G., Luxi, G., Rocca Rosetti, S., und Guiso, G.F.: Ricerche sulla composizione della linfa umana. IV. Proteine e protidogramma. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 38, 16, 1962.
5. Arnold, R.M., und Mendel, L.D.: Interrelationships between the chemical composition of the blood and the lymph of the dog. *J. biol. Chem.* 72, 189, 1927.
6. Aronsen, K.F.: Liver function studies during and after complete extra-hepatic biliary obstruction in the dog. *Acta Chir. Scand.*, Suppl. 275, 1961.
7. Barandun, S., zit. n. Hitzig, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963.
8. Barandun, S., Aebersold, J., Bianchi, R., Kluthe, R., von Muralt, G., Poretti, G., und Riva, G.: "Proteindiarrhoe". Zugleich ein Beitrag zur Frage der sogenannten essentiellen Hypoproteinämie. *Schweiz. Med. Wschr.* 90, 1458, 1960.
9. Barandun, S., Nusslé, D., Witschi, H.P., und Buser, F.: Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei gesunden Kindern. Ein Beitrag zur Physiologie des Eiweißstoffwechsels. *Schweiz. Med. Wschr.* 92, 316, 1962.
10. Bernheim, M. François, R., Bianco, E., und Gilly, R.: Hypoprotidémie essentielle chez l'enfant; ses rapports avec l'hypogammaglobulinémie. *Pédiatrie* 10, 507, 1955.
11. Bierman, H.R., Byron, R.L., Kelly, K.H., Gilfillan, R.S., White, L.P., Freeman, N.E., und Petrakis, N.L.: The characteristic of thoracic duct lymph in man. *J. Clin. Invest.* 32, 637, 1953.

12. Bloom, W.: Rôle of lymphatics in absorption of bile pigments from the liver in early obstructive jaundice. Bull. Johns Hopk. Hosp. 34, 316, 1923.
13. Bollman, J.L., und Mann, F.C.: The physiology of the impaired liver. Ergebn. d. Physiol. 38, 445, 1936.
14. Cain, J.C., Grindlay, J.H., Bollman, J.L., Flock, E.V., und Mann, F.C.: Lymph from liver and thoracic duct: experimental study. Surg. Gynec. Obstet. 85, 559, 1947.
15. Cameron, R., und Bunton, G.L.: Congenital biliary atresia. Brit. Med. J. II, 1253, 1960.
- 15a. Cameron, J.L., Filler, R.M., Iber, F.L., Abei, Th., und Randolph, J.G.: Metabolism and excretion of C<sup>14</sup>-labeled bilirubin in children with biliary atresia. New.Eng. J. Med. 274, 231, 1966.
16. Cameron, G.R., und Oakley, C.L.: Ligation of the common bile duct. J. Path. Bact. 35, 769, 1932.
17. Cameron, J.L., Pulaski, E., Abei, Th., und Iber, F.L.: Metabolism and excretion of bilirubin-C<sup>14</sup> in experimental obstructive jaundice. Ann. Surg. 163, 330, 1966.
18. Cameron, J.L., Stafford, E.S., Schnauffer, L., und Iber, F.L.: Bilirubin excretion in the dog. J. Surg. Res. 3, 39, 1963.
19. Cantarow, A., und Stewart, H.L.: Alterations in serum bilirubin and bromsulphalein retention in relation to morphological changes in liver and bile passages in cats with total biliary atresia. Amer. J. Path. 11, 561, 1935.
20. Carr, J.L., und Foote, F.S.: Progressive obstructive jaundice. Arch. Surg. 29, 277, 1954.
21. Citrin, Y., Sterling, K., und Halsted, J.A.: The mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of the gastric mucosa. New Eng. J. Med. 257, 906, 1957.
22. Crener, R.J., Perryman, P.W., und Richards, D.H.: Influence of light on hyperbilirubinemia of infants. Lancet I, 1094, 1958.
23. Cronemiller, P.D., Byron, R.L., und Bierman, H.R.: Thoracic duct drainage in uremic states in man. Surg. Gynec. Obstet. 109, 355, 1959.

24. Davidson, J.D., Waldmann, Th., Goodman, D.S., und Gordon, R.S.: Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure. *Lancet* I, 899, 1961.
25. De Benedetti, M.J., Wright, P.W., und Orloff, M.J.: Dynamics of hepatic lymph and blood flow in experimental liver disease and ascites. *Surg. Forum* 16, 274, 1965.
26. Derra, E.: Gallenableitung durch Hepato-Cholangio-Cholecystostomie. *Chirurg* 12, 358, 1940.
27. Dogliotti, A.M.: Zur Operationstechnik bei Verschluss der extrahepatischen Gallenwege: Die Gastro-Intrahepatoductusstomie. *Langenbeck's Arch. klin. Chir.* 270, 101, 1951.
28. Dooren, L.J., van Gelderen, H.H., und Vink, C.L.J.: Exsudative enteropathy. *Acta Paediat.* 50, 249, 1961.
29. Dumont, A.E., Doubilet, H., Witte, C.L., und Mulholland, J.H.: Disorders of the biliary-pancreatic system: observations on lymph drainage in jaundiced patients. *Ann. Surg.* 153, 774, 1961.
30. Dumont, A.E., Mayer, D.J., und Mulholland, J.H.: The suppression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph. *Ann. Surg.* 160, 373, 1964.
31. Dumont, A.E., und Mulholland, J.H.: Flow rate and composition of thoracic duct lymph in patients with cirrhosis. *New Eng. J. Med.*, 263, 471, 1960.
32. Dumont, A.E., und Mulholland, J.H.: Alterations in thoracic duct lymph flow in hepatic cirrhosis. Significance in portal hypertension. *Ann. Surg.* 156, 668, 1962.
33. Dumont, A.E., und Mulholland, J.H.: Effect of thoracic duct to oesophagus shunt in dogs with vena caval constriction. *Amer. J. Physiol.* 204, 289, 1963.
34. Dumont, A.E., und Witte, M.H.: Contrasting patterns of thoracic duct lymph formation in hepatic cirrhosis. *Surg. Gynec. Obstet.* 122, 524, 1966.
35. Dumont, A.E., und Witte, M.H.: Significance of excess lymph in the thoracic duct in patients with hepatic cirrhosis. *M. Am. J. Surg.* 112, 401, 1966.
36. Egert, A., Höfer, R., und Neumayer, A.: Untersuchungen des Albuminumsatzes bei Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.* 40, 134, 1964.

37. Eichelsbacher, H., und Rötter, W.: Die Bewertung des Serumeiweißbildes bei der Differentialdiagnose des Ikterus. Zschr. ges. inn. Med. 12, 466, 1957.
38. Ewerbeck, H.: Lebererkrankungen im Kindesalter. Erg. inn. Med. Kinderheilk., Neue Folge 6, 466, 1955.
39. Ewerbeck, H.: Die Elektrophorese in der Pädiatrie, in Antweiler, H.J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.
40. Farriaux, J.-P., Hollingshausen-Colle, J., Saint-Aubert, P., Dupont, A., und Fontaine, G.: L'agénésie des voies biliaires intra-hépatiques; a propos d'une observation. Semaine Hopitaux Paris 45, 2698, 1966.
41. Ferguson, L.K.: Changes in metabolism associated with experimental biliary obstruction. S. Clin. North America 8, 861, 1928.
42. Field, M.E., Leigh, O.C., Heim, J.W., und Drinker, C.K.: The protein content and osmotic pressure of blood serum and lymph from various sources in the dog. Amer. J. Physiol. 110, 174, 1934.
43. Forker, L.L., Chaikoff, J.L., und Reinhardt, W.C.: Circulation of plasma proteins: their transport to lymph. J. biol. Chem. 197, 625, 1952.
44. Franklin, M., Popper, H., Steigmann, F., und Kozoll, D.D.: Relations between structural and functional alterations of the liver. J. Lab. Clin. Med. 33, 435, 1948.
45. Fuhmann, W.: Die Differentialdiagnose der Gallengangs-atresie. Arztl. Wschr. 13, 385, 1958.
46. Fulop, M., und Brazeau, P.: Renal excretion of bilirubin in dogs with obstructive jaundice. J. Clin. Invest. 43, 1192, 1964.
47. Fulop, M., Sandson, J., und Brazeau, P.: Dialyzability, protein binding, and renal excretion of plasma conjugated bilirubin. J. Clin. Invest. 44, 666, 1965.
48. Gilbertsen, A.S., Bossenmaier, I., und Cardinal, R.: Enterohepatic circulation of unconjugated bilirubin in man. Nature, Lond. 196, 141, 1962.
49. Glenn, W.W.L., Cresson, S.L., Bauer, F.X., Goldstein, F., Hoffman, O., und Healey, J.F.: Experimental thoracic duct fistula. Surg. Gynec. Obstet. 89, 200, 1949.

50. Gohrbandt, E.: Direkte Verbindungen zwischen der Leber und dem Magen-Darm-Kanal (Hepatogastrostomie). Langenbeck's Arch. klin. Chir. 276, 639, 1954.
51. Gonzalez-Oddone, M.V.: Bilirubin, bromsulfalein, bile acids, alkaline phosphatase, and cholesterol of thoracic duct lymph in experimental regurgitation jaundice. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 63, 144, 1946.
52. Gordon, R.S.: Exsudative enteropathy. Abnormal permeability of the gastrointestinal tract demonstrable with labelled polyvinylpyrrolidone. Lancet I, 325, 1959.
53. Grewe, H.E.: Zur operativen Behandlung von Gallengangsatesien. Zbl. Chir. 89, 145, 1964.
54. Hanai, H., Idriss, F., und Swenson, C.: Bile duct proliferation in atresia and related hepatic diseases. Arch. Surg. 94, 14, 1967.
55. HaBe, W.: Die Segmenteinteilung der Neugeborenen- und Säuglingsleber. Z. Kinderchir. 1, 87, 1964.
56. HaBe, W.: Studien über die intrahepatische Gefäßtopographie des Frischgeborenen und Säuglings als Grundlage zur Chirurgie der sogenannten inoperablen Gallengangsatesie. Erg. Chir. Orthop. 48, 1, 1966.
57. HaBe, W., Waldschmidt, J., Grohme, S., Breyer, H.-G., Schelten, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen nach Ductus-thoracicus-Oesophagus-Anastomosen beim Verschlussikterus. Vortrag. 14. Internat. Kongreß der British Association of Paediatric Surgeons, Bremen, 1967.
58. Hess, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Diagnostik, Klinik und chirurgische Therapie. Thieme, Stuttgart, 1955.
59. Hitzig, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963.
60. Holman, H., Nickel, W.F., und Sleisenger, M.H.: Hypoproteinemia antedating intestinal lesions, and possibly due to excessive serum protein loss to the intestine. Am. J. Med. 27, 963, 1959.
61. Hsia, D.Y.Y., Patterson, P., Allen, F.H., Diamond, L.K., und Gellis, S.S.: Prolonged obstructive jaundice in infancy. I. A general survey of 156 cases, Prolonged. Pediatrics 10, 243, 1952.
62. Izant et al., zit. n. Hanai, H., Idriss, F., und Swenson, O.: Bile duct proliferation in atresia and related hepatic diseases. Arch. Surg. 94, 14, 1967.

63. Jarnum, S., und Petersen, V.P.: Protein-losing enteropathy. *Lancet*, I, 417, 1961.
64. Jendrassik, L., und Gróf, P.: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutes. *Biochem. Zschr.* 297, 81, 1938.
65. Johnson, L.E., und Mann, F.C.: Intrahepatic lymphatics. *Amer. J. Physiol.* 163, 723, 1950.
66. Kieseewetter, W.B., Koop, C.E., und Farquahr, J.D.: Surgical jaundice in infancy. *Pediatrics* 15, 149, 1955.
67. Kingley, G.R., und Machella, Th.E.: Studies of the differences between biuret and Kjeldahl determinations of serum proteins. *J. Lab. Clin. Med.* 34, 1183, 1949.
68. Kohn, J.: A cellulose acetate supporting medium for zone electrophoresis. *Clin. chim. Acta* 2, 297, 1957.
69. Kohn, J.: A microelectrophoretic method. *Nature, Lond.* 181, 839, 1958.
70. Kolmen, S.N.: Chronic thoracic duct-oesophageal shunt preparation in protein studies. *J. Appl. Physiol.* 16, 269, 1961.
71. Korner, P.J., Morris, B., und Courtice, F.C.: An analysis of factors affecting lymph flow and protein composition during gastric absorption of food and fluids and during intravenous infusion. *Aust. J. exp. biol. med. Sci.* 32, 301, 1954.
72. Krovetz, L.J.: Congenital biliary atresia. I. Analysis of thirty cases with particular reference to diagnosis. *Surgery* 47, 453, 1960.
73. Krovetz, L.J.: Congenital biliary atresia. II. Analysis of the therapeutic problem. *Surgery* 47, 468, 1960.
74. Künzer, W.: Der Ikterus des Neugeborenen. Ein Überblick. *Ann. paediat., Basel* 198, 240, 314, 375, 1962.
75. Künzer, W., Vahlenkamp, H., und Förster, B.: Zur Frage einer direkten Bilirubinpassage aus dem Blut ins Darm-lumen. Beobachtungen an Kindern mit angeborener Gallen-gangs- und Darmatresie. *Dtsch. Med. Wschr.* 90, 2096, 1965.
76. Ladd, W.E.: Congenital obstruction of the bile ducts. *Ann. Surg.* 102, 742, 1935.
77. Lannon, J., und Ovendale, C.O.: Treatment of congenital biliary atresia by thoracic duct-oesophageal fistula. *South Afr. Med. J.* 39, 1053, 1965.

78. Lee, F.C.: On the lymph-vessels of the liver. Contrib. Embryol. Carneg. Instn. 15, 63, 1923.
79. Lester, R., Ostrow, J.D., und Schmid, R.: Enterohepatic circulation of bilirubin. Nature, Lond. 192, 372, 1961.
80. Lester, R., und Schmid, R.: The mechanism of intestinal absorption of bilirubin (abstract.). J. Clin. Invest. 41, 1379, 1962.
81. Lester, R., und Schmid, R.: Intestinal absorption of bile pigments. I. The enterohepatic circulation of bilirubin in the rat. J. Clin. Invest. 42, 736, 1963.
82. Lester, R., und Schmid, R.: Intestinal absorption of bile pigments. II. Bilirubin absorption in man. New Eng. J. Med. 269, 178, 1963.
83. Levin, R., und Brauer, R.W.: The biuret reaction for the determination of proteins - an improved reagent and its application. J. Lab. Clin. Med. 38, 474, 1951.
84. Lindenschmidt, O.: Chirurgische Entzündungsprobleme im Lichte des Eiweißstoffwechsels. Medizinische I, 103, 1959.
85. London, D.R., Bamforth, J., und Creamer, B.: Steatorrhoea presenting with gastrointestinal protein loss. Lancet II, 18, 1961.
86. Longmire, P.W.: Intrahepatic cholangiojejunostomy with partial hepatectomy for biliary obstruction. Surgery 24, 264, 1948.
87. Macgregor, C.A.: Nature of liver failure due to complete biliary obstruction. Arch. Surg. 67, 878, 1953.
88. Märki, H.H.: Zur Pathogenese der Serumprotein- und weißen Blutzellverschiebungen bei Leberzirrhose. Acta Hepato-Splen. 7, 258, 1960.
89. Märki, H.H., und Wuhrmann, F.: Abgrenzungen und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteinämien. Schweiz. Med. Wschr. 91, 167, 1961.
90. Märki, H.H., und Wuhrmann, F.: Proteinverlustsyndrome. Zur Pathogenese der Hypoproteinämie beim nephrotischen Syndrom und beim enteralen Proteinverlust. Schweiz. Med. Wschr. 91, 1521, 1961.
91. Martini, G.A.: Exsudative Gastroenteropathie. Gastroenterologia 97, 340, 1962.

92. Mayo, C., und Greene, C.H.: Studies in the metabolism of bile. IV. The rôle of the lymphatics in the early stages of development of obstructive jaundice. Amer. J. Physiol. 89, 280, 1929.
93. McGregor, A.L.: Injuries to the large lymph-ducts. Brit. J. Surg. 40, 569, 1953.
94. McKneally, M., Carey, J.B., Rogers, W., und Absolon, K.B.: Technique of thoracic duct-oesophagus fistula and its potential clinical application. Surg. Forum 14, 187, 1963.
95. McMahon, H.E., und Thannhauser, S.J.: Congenital dysplasia of the interlobular bile ducts with extensive skin xanthomatosis: congenital acholangic biliary cirrhosis. Gastroenterology 21, 488, 1952.
96. Miller, L.L., und Bale, W.F.: Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver. J. exp. Med. 99, 125, 1954.
97. Moore, T.C.: Congenital atresia of the extrahepatic bile ducts. Report of 31 proved cases. Surg. Gynec. Obstet. 96, 215, 1953.
98. Morris, B.: The exchange of protein between the plasma and the liver and intestinal lymph. Quart. J. exp. Physiol. 41, 326, 1956.
99. Morris, B., und Courtice, F.C.: The protein and lipid composition of the plasma of different animal species determind by zone electrophoresis and chemical analysis. Quart. J. exp. Physiol. 40, 127, 1955.
100. Mülke, G., und Zeisel, H.: Beobachtungen von transitorischer "idiopathischer" Hypoproteinämie - Typ Hypoalbuminämie. Arch. Kinderheilk. 162, 71, 1960.
101. Nix, J.T., Flock, E.V., und Bollman, J.L.: Influence of cirrhosis on proteins of cisternal lymph. Amer. J. Physiol. 164, 117, 1951.
102. Nix, J.T., Mann, F.C., Bollman, J.L., Grindlay, J.H., und Flock, E.V.: Alterations of protein constituents of lymph by specific injury to liver. Amer. J. Physiol. 164, 119, 1951.
103. Nixon, H.H.: Leberchirurgie im Säuglings- und Kindesalter. Z. Kinderchir. 1, 83, 1964.

104. Nusslé, D., Barandun, S., Witschi, H.P., Käser, H., Bettex, M., und Girardet, P.: Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant. *Helv. Paed. Acta, Suppl. X*, 1962.
105. Oberniedermayr, A.: *Lehrbuch der Chirurgie und Orthopädie des Kindesalters*, D. Bd. II. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
106. Oeff, K., und Lerche, D.: Hyperkatabolische Hypoproteinämie bei Panzerherz und ihre Ausheilung nach Operation. *Klin. Wschr.* 39, 100, 1961.
107. Oeff, K., Schmutzler, H., und Paeprer, H.: "Enteroprotorrhoe" als Ursache der Hypoproteinämie bei Pericarditis calcarea. *Nuklear-Med.* 2, 234, 1962.
108. Oriol-Bosch, A., und Voigt, K.D.: Über die Anwendung einer Cellulose-Acetat-Folie für die Eiweißelektrophorese. *Klin. Wschr.* 37, 758, 1959.
109. Papageorgiou, A., Schwartzkopff, W., und Oeff, K.: Untersuchungen zur Pathogenese der Hypoproteinämie bei der exsudativen Enteropathie. *Klin. Wschr.* 39, 181, 1961.
110. Pellerin, D., Aicardi, J., und Nezelof, C.: Les ictères de type rétionnel du nourrisson. 104 observations recueilles à la clinique chirurgicale des Enfants-Malades. *Semaine Hopitaux Paris* 45, 2676, 1966.
111. Pezold, F.A.: *Lipide und Lipoproteide im Blutplasma*. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961.
112. Poliwoda, H., und Blasius, A.: Zur Frage der biologischen Halbwertszeit menschlicher Albumine und Globuline bei chronischen Lebererkrankungen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 66, 697, 1960.
113. Popper, H., Bean, W.B., de la Huerger, J., Franklin, M., Tsumagari, Y., Routh, J.I., und Steigmann, F.: Electrophoretic serum protein fractions in hepatobiliary disease. *Gastroenterology* 17, 138, 1951.
114. Popper, H., und Schaffner, F.: *Die Leber. Struktur und Funktion*. Thieme, Stuttgart, 1961.
115. Ritchie, H.D., Grindlay, J.H., und Bollman, J.L.: Flow of lymph from the canine liver. *Amer. J. Physiol.* 196, 105, 1959.
116. Riva, G.: Die klinische Bedeutung des Serumeiweißbildes. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 17, 178, 1961.

117. Santulli, T.V., Harris, R.C., und Reemtsma, K.: Surgical exploration in obstructive jaundice. *Pediatrics* 26, 27, 1960.
118. Saunders, W.: zit. n. Mayo, C., und Greene, C.H.: *Amer. J. Physiol.* 89, 280, 1929.
119. Schafiroff, B.P.G., Doubilet, R., und Ruggiero, W.: Bilirubin resorption in obstructive jaundice. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 42, 203, 1939.
120. Scheiffarth, F., Berg, G., und Götz, H.: Papäreelektrophorese in Klinik und Praxis. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1962.
121. Scheurlen, P.G.: Zur allgemein-klinischen Bedeutung von Serumeiweißveränderungen, besonders des  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Globulins. *Zschr. Klin. Med.* 152, 500, 1955.
122. Schmid, R.: The identification of "direct-reacting" bilirubin as bilirubin glucuronide. *J. biol. Chem.* 229, 881, 1957.
123. Schneiderbauer, A., und Rettenbacher, F.: Über Eiweiß- und Lipoidелеktrophorese des Serums bei Verschluß-ikterus. *Wien. Med. Wschr.* 106, 852, 1956.
124. Schütte, E.: Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden. 10. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, 1962.
125. Schumacher, G., und Schlumberger, H.F.: Haptoglobin- und "Nicht-Haptoglobin-Anteile" der  $\alpha_2$ -Globuline bei posttraumatischer Entzündung. *Proc. Congr. Europ. Soc. Haemat.* 8, 228, 1961.
126. Schwartz, M.J., und Jarnum, S.: Gastrointestinal protein loss in idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinemia. *Lancet* I, 327, 1959.
127. Snell, A.M., Greene, C.H., und Rowntree, L.G.: Diseases of the liver. II. A comparative study of certain tests for hepatic function in experimental obstructive jaundice. *Arch. Int. Med.* 36, 273, 1925.
128. Starling, E.H.: The influence of mechanical factors on lymph production. *J. Physiol., Lond.* 16, 224, 1894.
129. Steinfeldt, J.L., Davidson, J.D., Gordon, R.S., und Greene, F.H.: The mechanism of hypoproteinemia in patients with regional enteritis and ulcerative colitis. *Am. J. Med.* 29, 405, 1960.

130. Sterling, J.A.: Modern management of intrahepatic biliary atresia. *Curr. Med. Pract*, Bombay 3, 704, 1959.
131. Sterling, K.: Serum albumin turnover in Laennec's cirrhosis as measured by  $I^{131}$ -tagged albumin. *J. Clin. Invest.* 30, 1238, 1951.
132. Suruga, K., Ymazaki, Z., Iwai, S., Nagashima, K., und Mori, W.: The surgery of infantile obstructive jaundice. *Arch. Dis. Childh.* 40, 158, 1965.
133. Swenson, O., und Fisher, J.H.: Surgical aspects of liver disease. *Pediatrics* 16, 135, 1955.
134. Szentpétery, B.: Über die kongenitale Atresie der extrahepatischen Gallengänge. Erfolgreich operierter Fall einer Ductus-hepaticus-Okklusion. *Zbl. f. Chir.* 15, 553, 1964.
135. Tanturi, C.A., Canepa, J.F., Bay, R., und Banfi, R.F.: Experimental study on liver function tests. *Surg. Gynec. Obstet.* 83, 171, 1946.
136. Trams, E.G., und Symeonidis, A.: Morphologic and functional changes in the livers of rats after ligation or excision of the common bile duct. *Am. J. Path.* 33, 13, 1957.
137. Tunner, W.S., Carbone, P.P., Blaylock, W.K., und Irvin, G.L.: Effect of thoracic duct lymph drainage on the immun response in man. *Surg. Gynec. Obstet.* 121, 334, 1965.
138. Van Dommelen, C.K.V., Schulte, M.J., Brandt, K., van Leeuwen, L., und Wadman, S.K.: Abnormally low  $\alpha_2$ - and  $\beta$ -globulin levels in serious hepatic insufficiency. *Acta Med. Scand.* 165, 211, 1959.
139. Véghely, P.V.: Die intrahepatischen Gallenwege, in: *Handbuch der Kinderheilkunde*, hrsg. v. H. Opitz und F. Schmidt, Bd. IV. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1965.
140. Volwiler, W., Goldsworthy, P.D., McMartin, M., Wodd, P.A., Mackay, I.R., und Fremont-Smith, K.: Biosynthetic determination with radioactive sulfur of turnover rates of various plasma proteins in normal and cirrhotic man. *J. Clin. Invest.* 34, 1126, 1955.
141. Waldmann, Th.A.: Gastrointestinal protein loss demonstrated by  $Cr^{51}$ -labelled albumin. *Lancet* II, 121, 1961.

142. Wasserman, K., und Mayerson, H.S.: Exchange of albumin between plasma and lymph. *Amer. J. Physiol.* 165, 15, 1951.
143. Weichselbaum, T.E.: Accurate and rapid method for determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Amer. J. Clin. Path., Technical Section* 10, 40, 1946.
144. Weise, H.J., Güthert, H., und Franck, E.: Die Bedeutung der elektrophoretischen Serumweißanalyse bei protrahierten und chronischen Lebererkrankungen. *Zschr. ges. inn. Med.* 11, 289, 1956.
145. Wetterfors, J., Gullberg, R., Liljedahl, S.-O., Plantin, L.-O., Birke, G., und Olhagen, B.: Role of the stomach and small intestine in albumin breakdown. *Acta Med. Scand.* 168, 347, 1960.
146. Williams, L.F., und Dooling, J.A.: Thoracic duct-oesophagus anastomosis for relief of congenital biliary atresia. *Surg. Forum* 14, 189, 1963.
147. With, T.K.: *Biologie der Gallenfarbstoffe*. Thieme, Stuttgart, 1960.
148. Wolff, H.P., Torbica, M., Eisenburg, J., Ewe, K., Knedel, M., Jahrmäker, H., und Ködding, R.: Eiweißmangelsyndrom bei exsudativer Enteropathie. *Klin. Wschr.* 40, 400, 1962.
149. Wuhrmann, F.: Klinik der Bluteiweißkörper mit besonderer Berücksichtigung der Dys- und Paraproteinämien. *Helv. Med. Acta* 12, 712, 1945.
150. Wuhrmann, F., und Märki, H.H.: *Dysproteinämien und Paraproteinämien. Grundlagen, Klinik und Therapie*. Schwabe, Basel-Stuttgart, 1963.
151. Wyss, F.E.: Cystisches Lymphangiom des Mesenteriums mit symptomatischer Sprue. *Schweiz. Med. Wschr.* 92, 112, 1962.
152. Yoffey, J.M., und Courtice, F.C.: *Lymphatics, lymph, and lymphoid tissue*. 2nd Edition. Cambridge: Harvard, 1956.
153. Zeldis, L.J., und Alling, E.L.: Plasma protein metabolism - electrophoretic studies. Restoration of circulating proteins following acute depletion by plasmapheresis. *J. exp. Med.* 81, 515, 1945.



Herrn Privatdozent Dr. med. Wolfgang Haße möchte ich für die Anregung zu diesem Thema, für seine wertvolle Kritik und sein freundliches Entgegenkommen bei der Anfertigung der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Weiterhin bin ich Herrn Professor Dr. med. H.-J. Dulce und den Mitarbeitern im Forschungslabor der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin für ihre hilfreiche Unterstützung bei den Untersuchungen zu Dank verpflichtet.



## LEBENS LAUF

Am 16. April 1943 wurde ich, Hans-Georg Breyer, in Insterburg/Ostpreußen als viertes Kind des Tierarztes Dr. med. vet. Arthur Breyer und seiner Ehefrau Irene, geb. Koch, geboren.

Nach der Übersiedlung nach Berlin im Jahre 1944 besuchte ich hier von 1949 an die Schule und bestand am 28. Februar 1962 am Erich-Hoepner-Gymnasium die Reifeprüfung.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im Sommersemester 1962 an der Freien Universität Berlin, wo ich auch im März 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Nach elfsemestrigem Studium an der Freien Universität Berlin bestand ich dort am 26. März 1968 die ärztliche Prüfung.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent im zweiten Jahr der Ausbildung an der I. Inneren Abteilung im Städtischen Krankenhaus Moabit (Dirig. Arzt: Professor Dr. med. O. Bayer) in Berlin beschäftigt.





